

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Letybo 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.
Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

Botulinumtoxinheter är inte utbytbara produkter emellan.

Dosrekommendationerna skiljer sig åt från andra beredningar med botulinumtoxin.

Behandlingsintervallen bör inte vara tätare än var tredje månad.

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

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre population

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Intramuskulär användning.

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

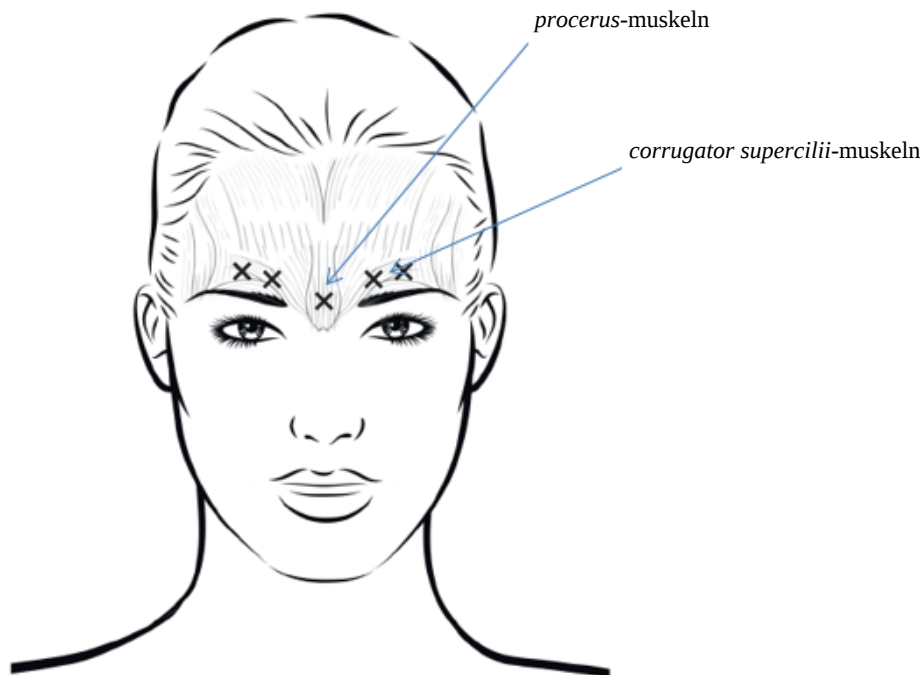
Anvisningar om spädning, användning, hantering och kassering av injektionsflaskorna finns i avsnitt 6.6.

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

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

Var noga med att Letybo inte injiceras i ett blodkärl.

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



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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

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

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

Händelser kopplade till proceduren

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

Befintliga neuromuskulära störningar

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

Överkänslighetsreaktioner

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

Lokal eller utbredd spridning av toxineffekter

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

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

Fall av iatrogen botulism har rapporterats efter injektion av produkter som innehåller botulinumtoxin. Patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de får tecken eller symtom som överensstämmer med spridning av effekten av botulinumtoxin eller om problem uppstår med sväljning, talet eller luftvägarna (se avsnitt 4.9).

Antikroppsbildning

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

Blödarsjukdomar

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

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

Spårbarhet

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

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

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

Tabellsammanfattning av biverkningar

Information om frekvensen för biverkningar finns nedan, baserat på kliniska erfarenheter. Frekvenskategorierna definieras på följande sätt: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$).

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

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

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

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

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

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

** endast i studie efter godkännande för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Appliceringsrelaterade biverkningar

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

Risk för spridning av toxiner långt från administreringsstället

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom vid överdosering

Överdoser av Letybo beror på dos, injektionsställe och egenskaper i underliggande vävnad. Inga fall av systemisk toxicitet till följd av oavsiktlig injektion av botulinumtoxin typ A har observerats. För stora doser kan leda till lokal eller avlägsen, generaliserad och omfattande neuromuskulär förlamning. Inga fall av förtäring av botulinumtoxin typ A har rapporterats.

Tecken på överdosering kanske inte är uppenbara direkt efter injektion.

Hantering av överdosering

Vid oavsiktlig injektion eller förtäring, eller om överdos eller spridning av toxin misstänks, bör patienten övervakas medicinskt efter tecken och symptom på allmän svaghet eller muskelförlamning.

Inläggning på sjukhus bör övervägas om patienten uppvisar symptom på förgiftning av botulinumtoxin typ A (allmän svaghet, ptos, diplopi, svälj- och talsvårigheter eller pares i andningsmusklerna).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: M03AX01

Verkningsmekanism

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

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

Kliniska data

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

Effekt

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

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

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Bedömning av:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
Svartsprocent (n [%]): Minskning på FWS från måttlig eller kraftig till ingen eller svag (förbättring med ≥ 2 poäng krävs)^a						
Prövare OCH patient	246 (46,5 %)*	0 (0%)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
Prövare	348 (65,8 %)*	1 (0,6 %)	120 (75,0 %)*	1 (1,9 %)	209 (78,6 %)*	1 (1,1 %)
Patient	290 (54,8 %)*	0 (0%)	83 (51,9 %)*	1 (1,9 %)	183 (68,8 %)*	0 (0,0 %)
Svartsprocent (%): Minskning på FWS från måttlig eller kraftig till ingen eller svag^b						
Prövare	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

* p-värde på $< 0,001$ för Cochran–Mantel–Haenszel-test för skillnad mellan Letybo och placebo;

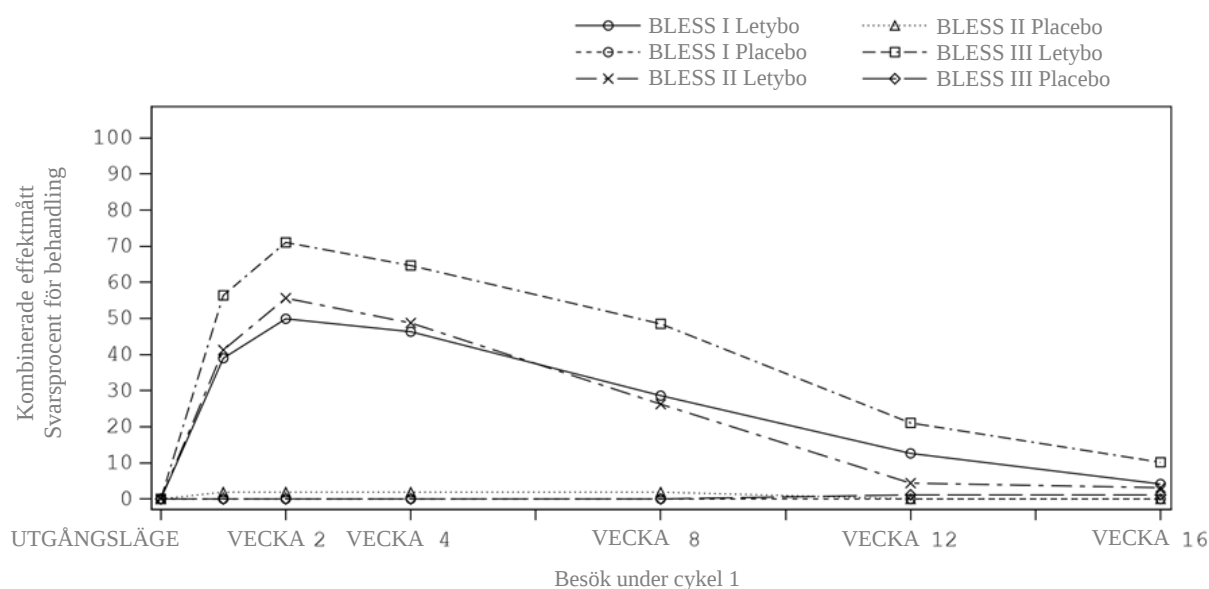
N: antal randomiserade patienter, n: antal svaranden

^a Primärt effektmått

^b Post hoc-analys

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

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



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

Man kan påvisa att svartsprocenten för en minskning med ≥ 1 poäng på FWS vid vila var statistiskt signifikant högre i Letybo-gruppen jämfört med placebogruppen: Fyra veckor efter injektionen bedömde prövarna att 63,1 %, 59,4 % och 61,3 % av patienterna som behandlades med Letybo och 15,4 %, 5,7 % och 9,0 % av patienterna som behandlades med placebo upplevde en förbättring

med ≥ 1 poäng på FWS vid vila i studien BLESS I, BLESS II respektive BLESS III (p-värde för skillnader mellan behandlingar var $< 0,001$ för alla studier).

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

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

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

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

Säkerhet

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

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

Data från efter godkännande för försäljning

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

Äldre population

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med engångsdos eller upprepad dos med intramuskulära injektioner av BoNT/A-DP varje vecka eller varje månad i råttor påvisade dosberoende pares i musklerna där injektionen gjordes, vilket ledde till försämrad rörelseförmåga, minskad konsumtion av mat, lägre kroppsvikt och kreatininnivåer på grund av muskelatrofi, vilket anses sekundärt till muskelpares och reducerad smidighet hos djuren. Inga andra allvarliga lokala eller systemiska effekter av toxikologisk relevans noterades vid doser upp till 15 U/kg.

I studier av embryo-/fosterutveckling med dagliga intramuskulära injektioner av BoNT/A-DP upp till 8 U/kg från dräktighetsdag 5 till 16 hos dräktiga råttor påvisades dosberoende muskelpares som ledde till muskelatrofi, minskad kroppsvikt och smutsiga perineala områden hos mödrar. Försenad benbildning och minskad kroppsvikt hos fostren ($\geq 20\%$), men inga missbildningar upptäcktes, vilket tolkades som en sekundär konsekvens av toxiciteten hos modern i linje med de erfarenheter som finns från andra produkter som innehåller botulinumtoxin typ A. Effekter på peri-/postnatal utveckling har inte utvärderats.

Hos råttor har försämrad fertilitet hos hanar och honor observerats med andra produkter som innehåller höga doser av botulinumtoxin typ A.

Inga studier av gentoxicitet, antigenicitet, karcinogenicitet eller fertilitet har utförts med BoNT/A-DP.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

humant albumin
natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år.

Beredd lösning

Kemisk och fysisk hållbarhet vid användning har påvisats i 24 timmar vid 2–8 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart om inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider under användning och förhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningar innehållande 1 injektionsflaska eller 2 injektionsflaskor.

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar om användning, hantering och destruktion ska följas noga.

Beredning ska göras i enlighet med god praxis, särskilt vad gäller aseptik.

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

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

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

All injektionsvätska som har förvarats i mer än 24 timmar måste kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Procedur som ska följas för säker kassering av injektionsflaskor, sprutor och material som använts
För säker kassering bör ej beredd Letybo beredas i injektionsflaskan med en liten mängd vatten och sedan autoklaveras. Alla tomma injektionsflaskor, injektionsflaskor med lösningsrester, sprutor eller spill bör autoklaveras. Alternativt kan kvarvarande Letybo inaktiveras med utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH) eller med utspädd natriumhypokloritlösning (0,5 % eller 1 % NaOCl).

Efter inaktivering får använda injektionsflaskor, sprutor och material inte tömmas utan måste kasseras i lämpliga behållare och kasseras i enlighet med lokala regler.

Rekommendationer om det inträffar en incident vid hantering av botulinumtoxin

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63423

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-12-05/2027-01-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-15