

 8. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Letybo, pulver til injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33003

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Letybo

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et hætteglas indeholder
50 enheder botulinumtoksin type A fremstillet af *Clostridium botulinum*.

Efter rekonstitution indeholder hver 0,1 ml af opløsningen 4 enheder.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Letybo er indiceret til midlertidig forbedring af udseendet af moderate til svære vertikale linjer mellem øjenbrynene hos voksne <75 år, som ses ved maksimal panderynken (glabellalinjer), når omfanget af ansigtsrynkerne har en betydelig psykologisk indvirkning på patienten.

**4.2 Dosering og administration**

Letybo må kun administreres af læger med relevante kvalifikationer og ekspertise i denne behandling samt med brug af det fornødne udstyr.

Dosering

Den anbefalede dosis er i alt 20 enheder fordelt på fem injektioner på hver 4 enheder (0,1 ml): 2 injektioner i hver *corrugator supercilii*‑muskel og 1 injektion i *procerus*‑musklen.

Botulinumtoksin‑enhederne kan ikke erstattes med enheder af et andet produkt.

De anbefalede doser er ikke de samme som ved andre botulinumtoksin‑præparater.

Behandlingsintervallet må ikke være hyppigere end hver tredje måned.

Hvis der ikke opstår bivirkninger efter det tidligere behandlingsforløb, er det muligt at indlede et yderligere behandlingsforløb, hvis der er gået mindst tre måneder siden sidste forløb.

I tilfælde af behandlingssvigt en måned efter et tidligere behandlingsforløb, dvs. hvis der ikke er sket betydelig forbedring i forhold til baseline, kan følgende fremgangsmåder overvejes:

* Analyse af årsagerne til det manglende resultat, f.eks. injektion i forkerte muskler, forkert injektionsteknik, dannelse af toksinneutraliserende antistoffer, utilstrækkelig dosis.
* Genvurdering af relevansen af behandling med botulinumtoksin type A.

Virkning og sikkerhed ved gentagne injektioner af Letybo ud over 12 måneder er ikke vurderet.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Der foreligger ingen kliniske data med Letybo hos patienter, der er ældre end 75 år. Der er ikke behov for specifik dosisjustering til ældre over 65 år (se pkt. 5.1).

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Letybo hos den pædiatriske population (se pkt. 5.1).

Administration

Intramuskulær anvendelse.

Efter rekonstitution må Letybo kun anvendes til ét forløb med injektion(er) pr. patient.

For instruktioner om fortynding, anvendelse, håndtering og bortskaffelse af hætteglassene, se pkt. 6.6.

Intramuskulære injektioner skal udføres ved brug af en steril 1 ml-sprøjte af insulin‑ eller tuberkulin-typen med 0,01 ml graduering og en kanyle med gaugeinterval på 30-31 G.

Et volumen på 0,5 ml af den korrekt rekonstituerede opløsning trækkes op i den sterile sprøjte, og eventuelle luftbobler i sprøjtecylinderen presses ud. Kanylen, som anvendes til at rekonstituere lægemidlet, skal fjernes og erstattes ved administration.

Der skal udvises forsigtighed, således at Letybo ikke injiceres i et blodkar.

For at mindske komplikationer i form af blefaroptose skal injektioner i nærheden af *levator palpebrae superioris* undgås, særligt hos patienter med større depressor‑komplekser ved øjenbrynene. Når der injiceres to steder i hver *corrugator supercilii*‑muskel, skal den første injektion foretages lige over øjenbrynenes centrale kant. Den anden injektion foretages ca. 1 cm over den supraorbitale kant (de faste knoglegrænser, der kan mærkes over den øvre del af øverste øjenlåg), hvor øjenbrynenes midterlinjer mødes. Injektionsstedet i procerus‑musklen er lige over næsebroens midterlinje, hvor der dannes horisontale rynker mellem øjenbrynenes mediale ender. Når der injiceres i de mediale ender af *corrugator supercilii*‑musklerne og på øjenbrynenes midterlinjer, skal injektionsstederne være mindst 1 cm væk fra den supraorbitale kant (de faste knoglegrænser, der kan mærkes over den øvre del af øverste øjenlåg).



 *corrugator supercilii* ‑muskel

 *procerus*‑muskel

Injektionerne skal foretages med forsigtighed for at undgå intravaskulær injektion. Inden injektion kan en tommel‑ eller pegefinger placeres fast under den orbitale kant for at undgå effusion af lægemidlet til dette område. Kanylen skal vendes opad og medialt.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Generaliserede forstyrrelser i muskelaktivitet (f.eks. mystasthenia gravis, Lambert-Eatons syndrom, amyotrofisk lateral sklerose).

Forekomst af akut infektion eller inflammation på de tiltænkte injektionssteder.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Det er nødvendigt at forstå musklernes anatomi og de omkringliggende vaskulære strukturer og nervestrukturer i glabellaregionen hos patienten samt eventuelle ændringer af anatomien som følge af tidligere kirurgi, før Letybo administreres. Det skal undgås at injicere i sårbare anatomiske strukturer.

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af Letybo, når målmusklen udviser markant svaghed eller atrofi.

Der er risiko for øjenlågsptose efter behandling, se pkt. 4.2 for administrationsanvisninger til, hvordan denne risiko minimeres.

Procedurerelaterede hændelser

Nålerelaterede smerter og/eller angst har medført vasovagale reaktioner, herunder forbigående symptomatisk hypotension og synkope efter behandling med andre botulinumtoksiner.

Eksisterende neuromuskulære sygdomme

Patienter med ikke‑diagnosticerede neuromuskulære sygdomme kan have en øget risiko for at få klinisk signifikante systemiske bivirkninger, herunder svær dysfagi og kompromitteret respiratorisk funktion, ved de sædvanlige doser af botulinumtoksin type A.

Overfølsomhedsreaktioner

I meget sjældne tilfælde kan der opstå en anafylaktisk reaktion efter injektion af botulinumtoksin. Epinefrin (adrenalin) eller anden anti‑anafylaktisk foranstaltning skal derfor være tilgængelig.

Lokal eller fjernspredning af toksinets effekt

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om bivirkninger ved botulinumtoksin, der muligvis er relateret til spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet (se pkt. 4.8). Patienter, der behandles med terapeutiske doser, kan opleve markant muskelsvaghed.

Synke‑ og vejrtrækningsbesvær er alvorligt og kan medføre dødsfald. Injektion af Letybo anbefales ikke til patienter med dysfagi og aspiration i anamnesen.

Patienterne bør rådes til straks at søge lægehjælp, hvis der opstår synke-, tale- eller vejrtrækningsbesvær.

Dannelse af antistoffer

For hyppige eller for store doser kan øge risikoen for dannelse af antistoffer. Når der udvikles antistoffer, kan det medføre, at behandlingen med botulinumtoksin type A svigter, selv ved andre indikationer.

Blødningsforstyrrelser

Der skal udvises forsigtighed, når Letybo anvendes til patienter med blødningsforstyrrelser, da injektionen kan give blå mærker.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Der er ikke rapporteret andre interaktioner af klinisk signifikans med denne indikation.

Teoretisk set kan virkningen af botulinumtoksin forstærkes af aminoglycosid-antibiotika,spectinomycin eller andre lægemidler, der interfererer med neuromuskulær transmission (f.eks. neuromuskulært blokerende lægemidler).

Virkningen ved administration af forskellige botulinumneurotoksin‑serotyper samtidigt eller med flere måneders mellemrum er ikke kendt. Kraftig neuromuskulær svaghed kan forværres ved administration af et andet botulinumtoksin, før virkningen af et tidligere administreret botulinumtoksin har fortaget sig.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af botulinumtoksin type A til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. Letybo bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om Letybo udskilles i human mælk. Letybo bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er utilstrækkelige data om indvirkningen på fertilitet ved anvendelse af botulinumtoksin type A til kvinder i den fertile alder. Studier med han‑ og hunrotter har vist nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af, hvordan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner påvirkes. Botulinumtoksin type A er imidlertid blevet forbundet med asteni, muskelsvaghed, svimmelhed og synsforstyrrelser, hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

*Sammenfatning af sikkerhedsprofilen*

Letybo sikkerhed blev vurderet i tre pivotale kliniske fase 3‑studier, der alle omfattede en placebokontrolleret del (cyklus 1) og en længerevarende forlængelsesdel (cyklus 2‑4), som dækkede en periode på op til et år og omfattede 1.162 patienter, som fik Letybo. Derudover er understøttende data tilgængelige fra et fase 3‑studie af glabellalinjer, som blev udført i Korea, samt data efter markedsføring.

Bivirkningerne kan være forbundet med studiemedicinen (Letybo), injektionsproceduren eller begge dele. Generelt forekommer bivirkningerne inden for de første få dage efter injektion, og de er forbigående. De fleste rapporterede bivirkninger var af let til moderat sværhedsgrad. De hyppigste bivirkninger (rapporteret hos mindst 2 patienter, som blev behandlet med Letybo i cyklus 1) i de tre pivotale studier med Letybo i glabellalinjer var hovedpine (1,7 % af patienterne), smerter på injektionsstedet (0,3 % af patienterne) og øjenlågsptose, blefarospasme, ubehag i hovedet og kontusion (0,2 % af patienterne for hver bivirkning).

Lokale smerter, inflammation, paræstesi, hypæstesi, ømhed, hævelse/ødem, erytem, lokal infektion, blødning og/eller blå mærker er blevet forbundet med injektionen. Feber og influenzasyndrom er også rapporteret efter injektioner med botulinumtoksin (se pkt. 4.4).

Sammenfatning af bivirkninger i tabelform

Nedenfor ses information om hyppigheden af bivirkninger baseret på klinisk erfaring. Hyppighedskategorierne er defineret som følger: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000).

**Tabel 1: Bivirkninger rapporteret i kliniske studier og studier efter markedsføring efter administration af Letybo**

| **Systemorganklassifikation** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | ikke almindelig | nasofaryngitis |
|  | sjælden | oral herpes, follikulitis\* |
| Nervesystemet | almindelig | hovedpine |
| ikke almindelig | ubehag i hovedet\* |
| sjælden | migræne, svimmelhed, paræstesi, synsfeltdefekt, dysartri  |
| Øjne | ikke almindelig | øjenlågsptose, blefarospasme, periorbitalt ødem |
| sjælden | konjunktival blødning\*, tørre øjne, sløret syn, øjensmerter\*, føleforstyrrelse i øjenlåget\*\* |
| Luftveje, thorax og mediastinum | sjælden | faryngeal hypæstesi |
| Mave-tarm-kanalen | sjælden | forstoppelse, kvalme |
| Hud og subkutane væv | sjælden | øjenbrynsptose, tør hud, urticaria,  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | ikke almindelig | *Mephisto sign* (lateral hævet øjenbryn) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | almindelig | reaktion på injektionsstedet |
| ikke almindelig | smerter på injektionsstedet, blå mærker på injektionsstedet, hævelse på administrationsstedet\*, pruritus på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, trykken på injektionsstedet\*\* |
|  | sjælden | ansigtssmerter\*, influenzalignende sygdom, pyreksi |
| Undersøgelser | sjælden | forhøjet indhold af kalium i blodet |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | ikke almindelig | kontusion, periorbitalt hæmatom\* |

Bemærk: Ud af de 1.162 patienter, som blev behandlet med Letybo, opstod der kun sjældne hændelser hos 1 forsøgsperson.

Der blev anvendt en "worst case"-tilgang til tildelingen af hyppigheder ved hændelser, der forekom i kliniske studier og studier efter markedsføring.

\* bivirkning ved injektionsproceduren. Bemærk, at denne information ikke blev indsamlet ved det koreanske studie efter markedsføring.

\*\* kun studie efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Applikationsrelaterede bivirkninger*

Applikationsrelaterede bivirkninger rapporteret efter administration af Letybo er ikke almindelige hændelser individuelt og almindelige, når de lægges sammen. Ikke almindelige reaktioner på injektionsstedet omfatter smerter, blå mærker, hævelse, pruritus, knuder og trykken. Sjældent forekommende hændelser på injektionsstedet omfatter smerter og ubehag.

*Risiko for spredning af toksin fjernt fra administrationsstedet*

Der er med botulinumtoksin i meget sjældne tilfælde rapporteret om bivirkninger, der muligvis er relateret til spredning af toksin fjernt fra administrationsstedet (f.eks. muskelsvaghed, dysfagi, forstoppelse eller aspirationspneumoni, som kan være dødelig) (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk‑forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering

Overdosering af Letybo afhænger af dosis, injektionssted og det underliggende vævs egenskaber.

Der er ikke observeret nogen tilfælde af systemisk toksicitet som resultat af utilsigtet injektion af botulinumtoksin type A. For store doser kan medføre lokal eller fjern, generaliseret og omfattende neuromuskulær lammelse. Der er ikke observeret nogen tilfælde af indtagelse af botulinumtoksin type A.

Tegn på overdosering kan ikke nødvendigvis ses straks efter injektionen.

Håndtering af overdosering

I tilfælde af utilsigtet injektion eller indtagelse skal patienten overvåges medicinsk for tegn og symptomer på generel svaghed eller muskellammelse. Det bør overvejes at hospitalsindlægge patienter, der har symptomer på forgiftning med botulinumtoksin type A (generaliseret svaghed, ptose, diplopi, synke‑ og taleforstyrrelser eller parese af respirationsmusklerne).

**4.10 Udlevering**

NBS

Må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af speciallæger i dermato-venerologi, neurologi, oftalmologi, plastikkirurgi og urologi

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Muskelrelaxantia, andre muskelrelaxantia, perifert virkende midler. ATC-kode: M03AX01

Virkningsmekanisme

*Clostridium botulinum* neurotoksin type A blokerer den perifere frigivelse af neurotransmitteren acetylcholin ved præsynaptiske kolinerge nerveterminaler ved den neuromuskulære forbindelse ved at spalte SNAP‑25, et protein, der er afgørende for vellykket sammenkobling og frigivelse af acetylcholin fra vesikler inde i nerveenderne, hvilket medfører denervering af musklen og dermed slap lammelse.

Efter injektion sker der en initial hurtig binding af toksin med høj affinitet til specifikke receptorer på celleoverfladen. Dette efterfølges af overførsel af toksinet over plasmamembranen via receptormedieret endocytose. Endelig frigives toksinet i cytosolet med progressiv hæmning af acetylcholinfrigivelse. De kliniske tegn manifesterer sig inden for 2‑3 dage, og virkningen topper inden for 4 uger efter injektionen. Normalisering forekommer normalt inden for 3‑4 måneder efter injektionen, når nerveterminalerne vokser ud igen og forbindes med endepladerne igen.

Kliniske data

Letybos sikkerhed og virkning blev undersøgt i 3 pivotale, dobbeltblindede fase 3‑studier (BLESS I, BLESS II og BLESS III), hvor i alt 955 patienter blev behandlet med Letybo, og 317 patienter blev behandlet med placebo i 1 behandling. Derudover er der tilgængelige data for 854 patienter behandlet med Letybo i en ikke‑blindet forlængelsesdel af studierne BLESS I og II for yderligere 1 til 3 behandlinger. Understøttende data om glabellalinjer kommer fra det kliniske udviklingsprogram i Korea, der omfattede et fase 3‑studie (HG‑11‑01) med 137 patienter og et studie efter markedsføring (HG‑13-02) med 815 patienter.

*Virkning*

I studierne BLESS I, BLESS II og BLESS III havde alle patienter moderate (27 % af patienterne) eller svære (73 % af patienterne) glabellalinjer ved maksimal panderynken ved *baseline*. Ved en dosis på 20 enheder reducerede Letybo betydeligt sværhedsgraden af glabellalinjer set ved maksimal panderynken, målt efter investigators og patientens vurdering af sværhedsgraden af glabellalinjer på en 4‑point‑skala for ansigtsrynker (FWS). Statistisk signifikante responsrater, der favoriserede Letybo, blev set ved anvendelse af et endepunkt, der krævede 2 points forbedring i FWS. Der blev også set høje responsrater, som favoriserede Letybo, ved anvendelse af den klinisk betydende responsdefinition af opnåelse af en FWS‑score på 0 eller 1 (ingen eller milde linjer) ifølge investigators bedømmelse i uge 4 (se tabel 2).

**Tabel 2. Responsrate fra *baseline* til uge 4 ved maksimal panderynken baseret på ansigtsrynkeskala (FWS) i studierne BLESS I, BLESS II og BLESS III – Fuldt analysesæt**

|  | **BLESS I** | **BLESS II** | **BLESS III** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vurderet af:** | **Letybo** **(N = 529)** | **Placebo** **(N = 175)** | **Letybo****(N = 160)** | **Placebo** **(N = 53)** | **Letybo****(N = 266)** | **Placebo** **(N = 89)** |
| ***Responsrate (n [%]): Reduktion i FWS‑score fra moderat eller svær til ingen eller mild (≥2 points forbedring krævet)a*** |
| Investigator OG patient | 246 (46,5 %)\* | 0 (0%) | 78 (48,8 %)\* | 1 (1,9 %) | 172 (64,7 %)\* | 0 (0,0 %) |
| Investigator | 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 %) |
| ***Responsrate (%): Reduktion i FWS‑score fra moderat eller svær til ingen eller mildb*** |
| Investigator | 393 (74,3 %)\* | 3 (1,7 %) | 136 (85,0 %)\*  | 2 (3,8 %) | 218 (82,0 %)\* | 1 (1,1 %) |
| \* p‑værdi på <0,001 for Cochran‑Mantel‑Haenszel‑test for forskel mellem Letybo og placebo; N: antal randomiserede patienter, n: antal respondentera Primært effektendepunktb Post‑hoc‑analyse |

I alt 38,3 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet med Letybo, udviste en forbedring på 3 point af sværhedsgraden af linjer i forhold til en baselineværdi med svære linjer (FWS grad 3) til ingen linjer (FWS grad 0) i uge 4 ifølge investigators vurdering

Forbedringen af glabellalinjer (baseret på en forbedring i form af ≥2 points reduktion i FWS‑score ved maksimal panderynken, baseret på vurdering fra både forsøgsperson og investigator) begyndte inden for en uge efter injektionen og nåede maksimal virkning i løbet af den anden uge efter injektionen. Varighed af virkningen kan anses for at være mellem 12 og 16 uger (se figur 1).



Sammensat endepunkt

Behandlingsresponsrate

Besøg under Cyklus 1

UGE

UGE

UGE

UGE

UGE

BASELINE

BLESS II Placebo

BLESS III Letybo

BLESS III Placebo

BLESS I Letybo

BLESS I Placebo

BLESS II Letybo

**Figur 1. Tidsforløb for respondentrate (≥2 points forbedring i FWS krævede både vurdering fra forsøgsperson og fra investigator) i cyklus 1 for aktiv behandling *versus* placebobehandling i pivotale BLESS‑studier**

Det kunne påvises, at respondentraten på ≥1 points reduktion af FWS‑score i hvile var statistisk signifikant højere i Letybo‑gruppen sammenlignet med placebogruppen: Fire uger efter injektionen vurderede investigatorerne, at henholdsvis 63,1 %, 59,4 % og 61,3 % af de Letybo‑behandlede patienter og 15,4 %, 5,7 % og 9,0 % af de placebobehandlede patienter havde oplevet en forbedring på ≥1 point i FWS i hvile i studierne BLESS I, BLESS II og BLESS III (p‑værdien for forskelle mellem behandlinger var <0,001 for alle studier).

Data fra åben langtidsbehandling med gentagen dosering bekræftede, at responsraterne efter anden, tredje og fjerde behandling med Letybo i løbet af den et‑årige studieperiode forblev høje, selvom genbehandlingscyklusserne havde en vis tendens til manglende respons.

Ifølge den nyudviklede Modified Skindex‑16 Glabellar Line Quality of Life‑skala var mere end 85 % af de patienter, der deltog i studierne, påvirket psykisk i moderat eller svært negativ grad af deres glabellalinjer ved baseline, mens cirka 15 % af patienterne rapporterede om en mild påvirkning.

Der blev observeret en betydelig forbedring af den psykiske påvirkning hos patienter, som fik Letybo, sammenlignet med placebobehandlingen, målt med Modified Skindex‑16 Glabellar Line Quality of Life‑skalaen.

Der blev ligeledes registreret bredt favorable patientrapporterede kosmetiske resultater samt høj forekomst af tilfredshed med resultatet.

*Sikkerhed*

Under dobbeltblindet behandling i BLESS I, BLESS II og BLESS III oplevede 33 (3,5 %) patienter TEAE'er (bivirkninger opstået under behandlingen), som blev anset for at være i det mindste muligvis relateret til Letybo, og 8 (2,5 %) patienter oplevede TEAE'er, som blev anset for at være i det mindste muligvis relateret til placebobehandlingen. Under den åbne behandling oplevede 46 (5,4 %) patienter TEAE'er, som blev anset for at være i det mindste muligvis relateret til behandling med Letybo (inklusive op til 3 behandlingscyklusser). Ingen af disse relaterede bivirkninger blev anset for alvorlige. Resultaterne var i overensstemmelse med det understøttende fase 3‑studie HG‑11‑01 af glabellalinjer.

I BLESS I, BLESS II og BLESS III blev dannelse af antistoffer vurderet før hver behandling, 4 uger efter hver behandling og ved det afsluttende studiebesøg. Der blev ikke påvist nogen neutraliserende antistoffer hos nogen patient efter administration af Letybo.

Data efter markedsføring

Data efter markedsføring, herunder data fra et studie af glabellalinjer efter markedsføring (HG‑13‑02) med 815 patienter, er i overensstemmelse med det, der er observeret i kliniske studier.

Ældre

I studierne BLESS I, BLESS II og BLESS III var 152/1.272 (11,91 %) af patienterne samlet set ≥65 år gamle ved screening. Ingen af patienterne var >75 år. Den samlede respondentrate ved uge 4 (primært endepunkt) for patienter, der fik Letybo, var lavere hos patienter ≥65 år med 46/118 (39,0 %) end hos patienter <65 år med 450/839 (53,6 %) samlet set for studierne BLESS I, BLESS II og BLESS III. Der var ikke nogen større forskelle i det samlede antal patienter med TEAE'er, der blev anset for at være relateret til dobbeltblindet behandling med Letybo samlet set i de 3 studier (henholdsvis 3,7 % og 1,7 % hos patienter i alderen <65 år og ≥65 år, når medicinrelaterede og/eller injektionsprocedurerelaterede TEAE'er blev taget i betragtning).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Letybo i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af muskelfremkaldte rynker (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Botulinumtoksin type A forventes ikke at være til stede i perifert blod i målbare niveauer efter intramuskulær injektion af den anbefalede dosis på 20 enheder.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med enkelt og gentagen dosering med ugentlige eller månedlige intramuskulære injektioner af BoNT/A‑DP til rotter viste dosisafhængig lammelse af den injicerede muskel, hvilket medførte nedsat bevægelse, nedsat indtag af føde, legemsvægt og kreatinin på grund af muskelatrofi, hvilket anses som sekundært til dyrenes muskellammelse og nedsatte agilitet. Der blev ikke bemærket andre svære bivirkninger, hverken lokale eller systemiske, som er af toksikologisk relevans ved doser på op til 15 E/kg.

I et embryoføtalt udviklingsstudie med daglige intramuskulære BoNT/A‑DP‑injektioner på op til 8 E/kg fra drægtighedsdag 5 til 16 hos drægtige rotter blev der observeret dosisafhængig muskellammelse, som medførte muskelatrofi, nedsat legemsvægt og snavset perinealt område hos moderdyr. Der blev set forsinket føtal ossifikation og nedsat føtal legemsvægt (≥20 %), men ingen misdannelser, hvilket blev tolket som sekundære konsekvenser af maternel toksicitet i overensstemmelse med erfaring fra andre produkter, som indeholder botulinumtoksin type A. Indvirkninger på peri‑/postnatal udvikling er ikke vurderet.

Hos rotter er der observeret nedsat fertilitet hos hanner og hunner med høje doser af produkter, som indeholder botulinumtoksin type A.

Der er ikke udført nogen studier af genotoksicitet, antigenicitet, karcinogenicitet eller fertilitet med BoNT/A‑DP.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

humant albumin

natriumchlorid

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

3 år.

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og ‑betingelser efter anbrud indtil anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding (osv.) har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart 5 ml-hætteglas (type 1‑glas) med en prop (chlorbutylgummi) og plombering (aluminium).

Pakninger indeholdende 1 eller 2 hætteglas.

Multipakning indeholdende 2 (2 pakninger med hver 1) hætteglas

Multipakning indeholdende 6 (6 pakninger med hver 1) hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Anvisningerne for anvendelse, håndtering og bortskaffelse skal følges nøje.

Rekonstitution skal udføres i overensstemmelse med regler for god praksis, særligt hvad angår asepsis.

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning skal anvendes som diluent til rekonstitution af Letybo og skal tilsættes i et volumen på 1,25 ml.

Det er god praksis at rekonstituere hætteglassets indhold og klargøre sprøjten over plastforede papirhåndklæder, så eventuelt spild opsamles. Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning trækkes op i en sprøjte og injiceres forsigtigt i hætteglasset, således at man undgår dannelse af skum/bobler eller voldsom omrystning, hvilket kan forårsage denaturering. Hætteglasset skal bortskaffes, hvis vakuummet ikke trækker solvensen ind i hætteglasset. Rekonstitueret Letybo er en klar, farveløs opløsning, der er fri for partikler. Inden anvendelse skal hætteglasset inspiceres visuelt for at sikre, at produktet er fri for fremmed partikelmateriale.

Letybo må ikke anvendes, hvis den rekonstituerede opløsning ser uklar ud eller indeholder partikler.

En injektionsvæske, opløsning, der har været opbevaret i mere end 24 timer, skal bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Procedure, som skal følges til sikker bortskaffelse af anvendte hætteglas, sprøjter og materialer

For sikker bortskaffelse skal ikke‑rekonstitueret Letybo rekonstitueres i hætteglasset med en lille mængde vand og derefter autoklaveres. Eventuelle tomme hætteglas, hætteglas indeholdende resterende opløsning, sprøjter eller spild skal autoklaveres. Alternativt kan det resterende Letybo inaktiveres med fortyndet natriumhydroxidopløsning (0,1 N NaOH) eller med fortyndet natriumhypochloritopløsning (0,5 % eller 1 % NaOCl).

Efter inaktivering må brugte hætteglas, sprøjter og materialer ikke tømmes, og de skal kasseres i de korrekte beholdere og bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Anbefalinger i tilfælde af uheld under håndtering af botulinumtoksin

* Eventuelt spild af produktet skal tørres op: enten med absorberende materiale vædet med en opløsning af natriumhypochlorit, hvis der er tale om pulver, eller med tørt, absorberende materiale, hvis der er tale om det rekonstituerede produkt.
* De kontaminerede overflader skal rengøres med absorberende materiale vædet med en opløsning af natriumhypochlorit og derefter tørres.
* Hvis et hætteglas går i stykker, fortsættes som nævnt ovenfor ved forsigtigt at samle glasskårene op og tørre produktet op. Man skal udvise forsigtighed for at undgå at skære sig.
* Hvis lægemidlet kommer i kontakt med huden, vaskes det ramte område med en opløsning af natriumhypochlorit og skylles derefter med rigeligt vand.
* Hvis lægemidlet kommer i kontakt med øjnene, skylles grundigt med rigeligt vand eller med en oftalmisk øjenskylleopløsning.
* Hvis lægemidlet kommer i kontakt med et sår, en rift eller ødelagt hud, skylles grundigt med rigeligt vand, og der iværksættes passende medicinske foranstaltninger i henhold til den injicerede dosis.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CROMA-PHARMA GmbH

Industriezeile 6

2100 Leobendorf

Østrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67801

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. november 2023