

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230225
Разрешение №	
BG/MA/MP -	71283
Особени №	05-03-2026

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Летибо 50 единици прах за инжекционен разтвор

Letybo 50 units powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 единици ботулинов токсин тип А (*Botulinum toxin type A*), получен от *Clostridium botulinum*.

След реконституиране всеки 0,1 ml от разтвора съдържа 4 единици.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Летибо е показан за временно подобряване на външния вид на умерено до силно изразени вертикални бръчки между веждите, които се виждат при максимално намръщване (глабеларни гънки) при възрастни хора < 75-годишна възраст, когато изразеността на горните бръчки има важно психологическо въздействие.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Летибо трябва да се прилага само от лекари с подходяща квалификация и опит в лечението на глабеларни гънки и използването на необходимото оборудване.

Дозировка

Препоръчителната доза е общо 20 единици, разделени в пет инжекции от по 4 единици (0,1 ml) всяка: 2 инжекции във всеки мускул коругатор суперцилии (*corrugator supercilii*) и 1 инжекция в мускул процерус (*procerus*).

Единиците ботулинов токсин не са взаимозаменяеми между различните продукти. Препоръчителните дози се различават от тези на другите препарати с ботулинов токсин.

Интервалът на лечение не трябва да бъде по-чест от всеки три месеца.

При отсъствие на нежелани реакции вследствие на предходния курс на лечение може да се започне допълнителен курс на лечение, като минималният интервал между двата курса на лечение е три месеца.

В случай на неуспех на лечението един месец след предходния курс на лечение, т.е. в отсъствие на значително подобрение спрямо изходното ниво, може да се обмислят следните подходи:



- Анализ на причините за неуспех, напр. инжектиране на погрешни мускули, неправилна инжекционна техника, образуване на антитела, неутрализиращи ботулиновия токсин, недостатъчна доза.
- Преоценка на уместността на лечението с ботулинов токсин тип А.

Ефикасността и безопасността на многократни инжекции с Летибо след 12 месеца не са оценени.

Специални популации

Старческа популация

Липсват клинични данни за Летибо при пациенти на възраст над 75 години. Не е необходима специфична корекция на дозата при пациенти в старческа възраст над 65-годишна възраст (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Летибо в педиатричната популация. (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Интрамускулно приложение.

След реконституиране Летибо трябва да се използва само за един курс с инжекция(и) на един пациент.

За указания за разреждане, употреба, работа и изхвърляне на флаконите вижте точка 6.6.

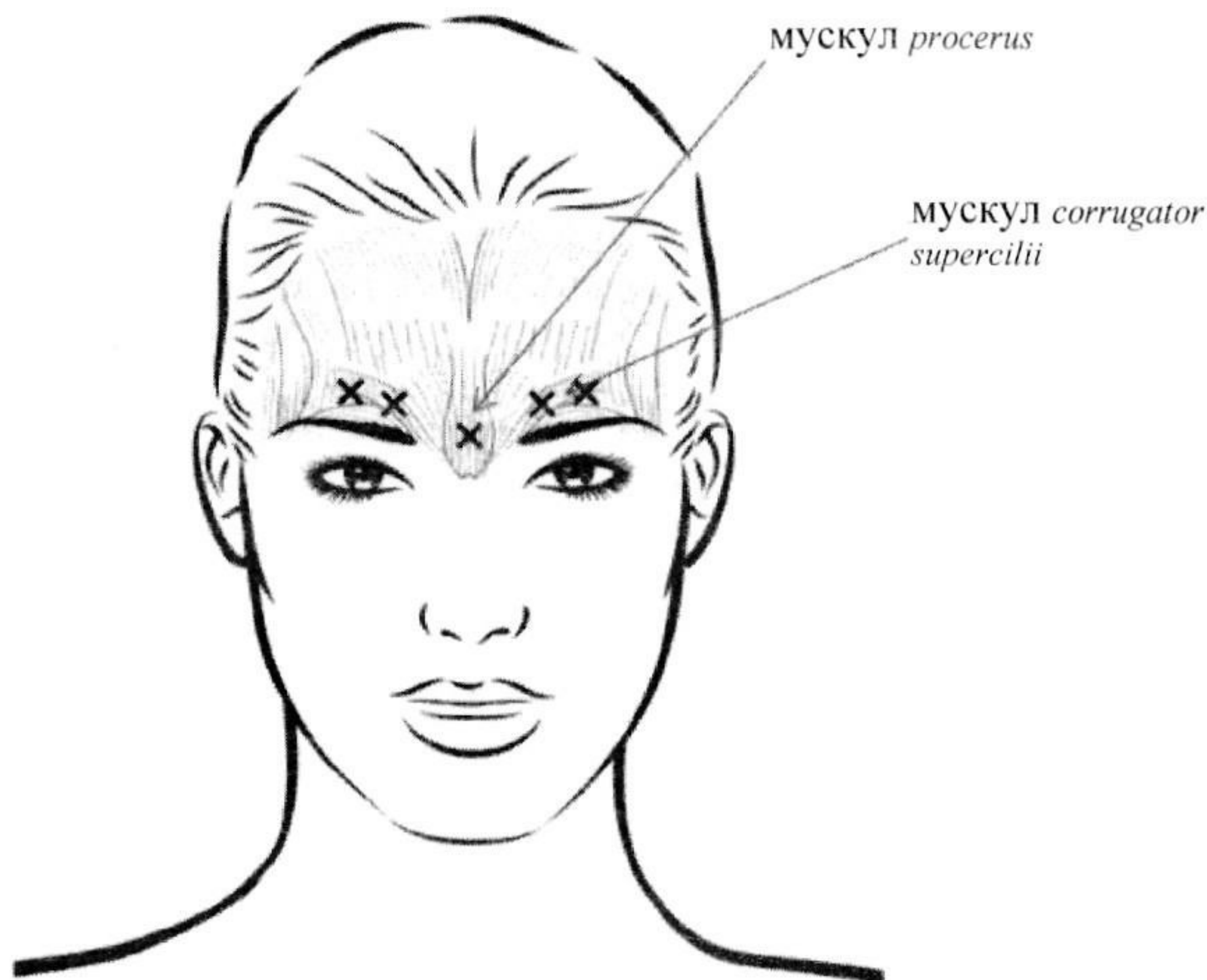
Интрамускулните инжекции трябва да се извършват със стерилна инсулинова или туберкулинова спринцовка с вместимост от 1 ml с деление от 0,01 ml и игла с размер от 30 до 31 G.

В стерилната спринцовка трябва да се изтегли обем от 0,5 ml от правилно реконституирания разтвор и да се отстранят всички въздушни мехурчета в цилиндъра на спринцовката. Иглата, използвана за реконституиране на лекарствения продукт, трябва да се отстрани и да се замени преди приложение.

Трябва да се внимава Летибо да не се инжектира в кръвоносен съд.

За да се намали усложнението, свързано с блефароптоза, инжекциите в близост до мускула, повдигач на горния клепач (*levator palpebrae superioris*) трябва да се избягва, особено при пациенти с по-широки депресорни мускулни комплекси на веждите. При инжектиране на две места на всеки мускул коругатор суперцилии (*corrugator supercillii*) първата инжекция трябва да се направи точно над медиалния ръб на веждите. Втората инжекция трябва да се направи приблизително 1 cm над супраорбиталния ръб (твърди костни граници, които се палпират над горната част на горния клепач), където се срещат средните линии на веждите. Мястото на инжектиране на мускула процерус (*procerus*) е точно над средната линия на носа, където се образуват хоризонтални бръчки между медиалните краища на веждите. При инжектиране в медиалните краища на мускулите коругатор суперцилии (*corrugator supercillii*) и по средните линии на веждите, местата за инжектиране трябва да са на разстояние най-малко 1 cm от супраорбиталния ръб (твърди костни граници, които се палпират над горната част на горния клепач).





Инжекциите трябва да се правят с повишено внимание, за да се избегне интраваскуларно инжектиране. Преди инжектиране палецът или показалецът могат да се поставят плътно под орбиталния ръб, за да се предотврати изтичането на лекарствения продукт в тази област. Иглата трябва да бъде ориентирана в посока нагоре и медиално.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Генерализирани нарушения на мускулната активност (напр. миастения гравис, синдром на Ламберт-Итън, амиотрофична латерална склероза).

Остро възпаление или инфекция на местата, предвидени за инжектиране.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Анатомията на мускулите и околните съдови и нервни структури в глабеларната зона, както и всички промени в анатомията, дължащи се на предходни хирургични процедури, трябва да бъдат разбрани преди прилагането на Летибо. Трябва да се избягва инжектирането в уязвими анатомични структури.

Трябва да се подхожда с внимание при употреба на Летибо, когато прицелният мускул показва изразена слабост или атрофия.

Съществува риск от птоза на клепача след лечението, вижте точка 4.2 за указания за прилагане за това как този риск да се сведе до минимум.

Събития, свързани с процедурата

Болка и/или тревожност, свързани с използваната игла, са довели до вазовагални реакции включително преходна симптоматична хипотония и синкоп след лечение с други ботулинови токсини.



Предшестващи невромускулни нарушения

Пациентите с неустановени невромускулни нарушения могат да бъдат изложени на повишен риск от клинично значими системни ефекти, включително тежка дисфагия и респираторна недостатъчност при обичайни дози ботулинов токсин тип А.

Реакции на свръхчувствителност

Анафилактична реакция може да настъпи много рядко след инжектиране на ботулинов токсин. Следователно, на разположение трябва да има епинефрин (адреналин) или други антианафилактични средства.

Локално или отдалечено разпространение на ефектите на токсина

Нежелани реакции, вероятно свързани с разпространение на токсина далеч от мястото на приложение, са съобщавани много рядко при прилагане на ботулинов токсин (вж. точка 4.8). При пациенти, лекувани с терапевтични дози, може да се наблюдава прекомерна мускулна слабост.

Затрудненията в преглъщането и дишането са сериозни и могат да доведат до смърт. Не се препоръчва инжектиране на Летибо при пациенти с анамнеза за дисфагия и аспириране на чуждо тяло.

Случаи на ятрогенен ботулизъм са съобщавани след инжектиране на продукти, съдържащи ботулинов токсин. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ при поява на признаци или симптоми, свързани с разпространение на ефекта на ботулиновия токсин, или при поява на нарушения на преглъщането, говора или дишането (вж. точка 4.9).

Образуване на антитела

Прекалено честото или прекомерно дозиране може да увеличи риска от образуване на антитела. Образуването на антитела може да доведе до неуспех на лечението с ботулинов токсин тип А дори при други показания.

Нарушения на кръвосъсирването

Трябва да се подхожда с повишено внимание при употреба на Летибо при пациенти с нарушение на кръвосъсирването, тъй като инжектирането може да доведе до образуване на синини.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Не са докладвани други взаимодействия с клинично значение при това показание.

Теоретично, ефектът на ботулиновия токсин може да бъде потенциран от аминогликозидни антибиотици, спектиномицин или други лекарствени продукти, които повлияват невромускулното предаване на импулси (напр. лекарствени продукти, водещи до невромускулна блокада).

Ефектът от прилагането на различни серотипове на ботулинов невротоксин едновременно и на интервал от няколко месеца е неизвестен. Прекомерната невромускулна слабост може да се влоши от прилагането на друг ботулинов токсин преди ефектите на приложението на ботулинов токсин да са отшумели.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ботулинов токсин тип А при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Летибо не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали Летибо се екскретира в кърмата. Употребата на Летибо по време на кърмене не се препоръчва.

Фертилитет

Няма достатъчно данни за ефектите върху фертилитета вследствие на употребата на ботулинов токсин тип А при жени с детероден потенциал. Проучванията при мъжки и женски плъхове показват намаляване на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, ботулиновият токсин тип А е свързан с астения, мускулна слабост, замаяност и нарушения на зрението, които могат да повлияят на шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Летибо е оценена в три основни клинични проучвания фаза 3, които включват плацебо-контролирана част (цикъл 1) и дългосрочно продължение (цикли 2-4), обхващащи период до една година и включващи 1 162 пациенти, получаващи Летибо. Налични са и подкрепящи данни от проучване фаза 3 при глабеларни гънки, проведено в Корея, както и постмаркетингови данни.

Нежеланите реакции могат да бъдат свързани с изследваното лекарство (Летибо), процедурата на инжектиране или и двете. Като цяло нежеланите реакции се проявяват през първите няколко дни след инжектирането и имат преходен характер. Повечето съобщени нежелани събития са били с лека до умерена тежест. Най-честите (съобщени при поне 2 пациенти, лекувани с Летибо в цикъл 1) нежелани лекарствени реакции в трите основни проучвания за Летибо при глабеларни гънки са главоболие (1,7% от пациентите), болка на мястото на инжектиране (0,3% от пациентите) и птоза на клепача, блефароспазъм, дискомфорт в областта на главата и контузия (по 0,2% от пациентите за всяко).

С инжектирането са свързани локална болка, възпаление, парестезия, хипоестезия, чувствителност, подуване/оток, еритема, локална инфекция, кървене и/или синини. Съобщава се също за повишена температура и грипен синдром след инжектиране на ботулинов токсин (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на клиничния опит по-долу е предоставена информация относно честотата на нежеланите реакции. Категориите на честотата са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).



Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени в клинични и постмаркетингови проучвания след прилагане на Летибо

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	нечести	назофарингит
	редки	орален херпес, фоликулит*
Нарушения на нервната система	чести	главоболие
	нечести	дискомфорт в областта на главата*
	редки	мигрена, замаяност, парестезия, дефект на зрителното поле, дизартрия
Нарушения на очите	нечести	птоза на клепача, блефароспазм, периорбитален оток
	редки	конюнктивален кръвоизлив*, сухо око, замъглено зрение, болка в окото*, сетивно нарушение на клепача**
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	редки	фарингеална хипоестезия
Стомашно-чревни нарушения	редки	запек, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	редки	птоза на веждата, суха кожа, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	нечести	симптом на Мефисто (латерално повдигане на веждите)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	реакция на мястото на инжектиране
	нечести	болка на мястото на инжектиране, синини на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране*, сърбеж на мястото на инжектиране, маса на мястото на инжектиране, напрежение в мястото на инжектиране**
	редки	лицева болка*, грипоподобно заболяване, пирексия
Изследвания	редки	повишено съдържание на калий в кръвта
Нараняване, отравяне и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	нечести	контузия, периорбитален хематом*

Забележка: От 1 162 пациенти, лекувани с Летибо, редки събития са настъпили само при 1 пациент.

За определяне на честотата на възникване на събития в клинични и постмаркетингови проучвания е използван „подход с най-лошия случай“.

* нежелана лекарствена реакция при процедура по инжектиране. Обърнете внимание, че тази информация не е събрана за корейското постмаркетингово проучване.

** само постмаркетингово проучване

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с приложението

Нежеланите реакции, свързани с приложението, които са съобщени след прилагане на Летибо, са нечести отделни събития, чести, когато се сумират. Нечестите реакции на мястото на инжектиране включват болка, синини, подуване, сърбеж, маса и напрежение. Рядко възникващите събития на мястото на инжектиране включват болка и дискомфорт.

Риск от разпространение на токсина далеч от мястото на приложение

Много рядко при ботулиновия токсин се съобщава за нежелани реакции, вероятно свързани с разпространението на токсина далеч от мястото на приложение (напр. мускулна слабост, дисфагия, запек или аспирационна пневмония, която може да бъде фатална) (вж. точка 4.2).



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Предозирането на Летибо зависи от дозата, мястото на инжектиране и свойствата на подлежащата тъкан.

Не са наблюдавани случаи на системна токсичност в резултат на случайно инжектиране на ботулинов токсин тип А. Прекомерните дози може да причинят локална или отдалечена генерализирана и пълна невромускулна парализа. Няма съобщени случаи на поглъщане на ботулинов токсин тип А.

Признаците на предозиране може да не са очевидни непосредствено след инжектиране.

Лечение при предозиране

Ако настъпи случайно инжектиране или поглъщане, или се подозира предозиране или разпространение на токсина, пациентът трябва да бъде поставен под лекарско наблюдение за проследяване на признаци и симптоми на обща слабост или мускулна парализа. При пациенти със симптоми на отравяне с ботулинов токсин тип А (генерализирана слабост, птоза, диплопия, нарушения в преглъщането и говора или пареза на дихателните мускули) трябва да се обмисли хоспитализация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулни релаксанти, други мускулни релаксанти с периферно действие.

АТС код: M03AX01

Механизъм на действие

Ботулиновият токсин тип А на *Clostridium botulinum* блокира периферното отделяне на невротрансмитера ацетилхолин в пресинаптичните холинергични нервни окончания на невромускулните синапси чрез отцепване на SNAP-25, протеин, който е от съществено значение за успешното натрупване и отделяне на ацетилхолин от везикули, разположени в нервните окончания, което води до денервация на мускула и вяла парализа.

След инжектиране настъпва бързо първоначално свързване с висок афинитет на токсина със специфични рецептори на клетъчната повърхност. Това е последвано от преминаване на токсина през плазмената мембрана чрез рецепторно-медирана ендцитоза. Накрая токсинът се отделя в цитозола и прогресивно инхибира отделянето на ацетилхолин. Клиничните прояви се проявяват в рамките на 2-3 дни, като пиков ефект се наблюдава в рамките на 4-5 дни след инжектирането. Възстановяването настъпва обикновено в рамките на 3-4 месеца след инжектирането, като нервните окончания се освобождават и се възстановява предаването на импулси.



Клинични данни

Безопасността и ефикасността на Летибо са изследвани в 3 основни, двойно-слепи проучвания фаза 3 (BLESS I, BLESS II и BLESS III), в които общо 955 пациенти са лекувани с Летибо и 317 пациенти са лекувани с плацебо за 1 курс на лечение. В допълнение, налични са данни за 854 пациенти, лекувани с Летибо в незаслепено продължение на проучванията BLESS I и II за още 1 до 3 курса на лечение. Подкрепящи данни за глабеларните гънки са получени от програмата за клинична разработка в Корея, включваща проучване фаза 3 (HG-11-01) при 137 пациенти и постмаркетингово проучване (HG-13-02) при 815 пациенти.

Ефикасност

В проучванията BLESS I, BLESS II и BLESS III всички пациенти са имали умерено (27% от пациентите) или тежко (73% от пациентите) изразени глабеларни гънки при максимално намръщване на изходно ниво. Летибо в доза от 20 единици значително намалява тежестта на глабеларните гънки, наблюдавани при максимално намръщване, измерено чрез оценката на изследователя и пациента за тежестта на глабеларните гънки по 4-степенна скала за лицеви бръчки (FWS). Статистически значими степени на отговор в полза на Летибо са наблюдавани при използване на крайна точка, изискваща подобрене с 2 точки по FWS. Високи степени на отговор в полза на Летибо са наблюдавани и при прилагане на определението за клинично значим отговор, свързан с постигане на оценка по FWS от 0 или 1 (никакви или леко изразени гънки) според оценката на изследователя на 4-тата седмица (вж. таблица 2).

Таблица 2 Степен на отговор от изходното ниво до седмица 4 при максимално намръщване въз основа на скалата за лицеви бръчки (FWS) в проучвания BLESS I, BLESS II и BLESS III – Пълен набор от анализи

Оценено от:	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
	Летибо (N = 529)	Плацебо (N = 175)	Летибо (N = 160)	Плацебо (N = 53)	Летибо (N = 266)	Плацебо (N = 89)
Степен на отговор (n [%]): Намаляване на оценката по FWS от умерено или тежко изразени до никакви или леко изразени (изисква се подобрене от ≥ 2 точки)^a						
Изследовател И пациент	246 (46,5%)*	0 (0%)	78 (48,8%)*	1 (1,9%)	172 (64,7%)*	0 (0,0%)
Изследовател	348 (65,8%)*	1 (0,6%)	120 (75,0%)*	1 (1,9%)	209 (78,6%)*	1 (1,1%)
Пациент	290 (54,8%)*	0 (0%)	83 (51,9%)*	1 (1,9%)	183 (68,8%)*	0 (0,0%)
Степен на отговор (%): Намаляване на оценката по FWS от умерено или тежко изразени до никакви или леко изразени^b						
Изследовател	393 (74,3%)*	3 (1,7%)	136 (85,0%)*	2 (3,8%)	218 (82,0%)*	1 (1,1%)

*p-стойност < 0,001 за теста на Cochran-Mantel-Haenszel за разликата между Летибо и плацебо; N: брой рандомизирани пациенти, n: брой отговорили пациенти

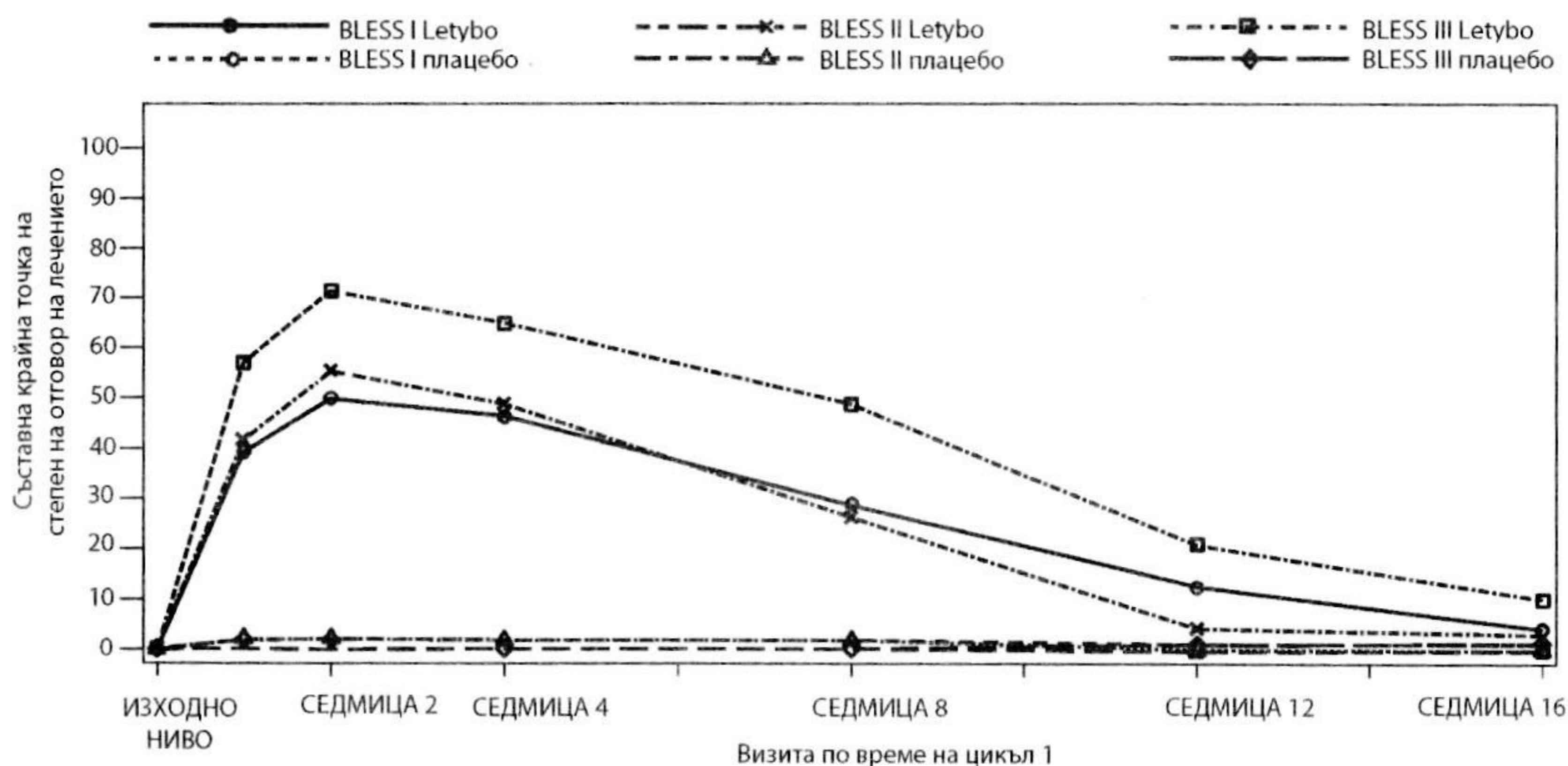
^a Първична крайна точка за ефикасност

^b Post-hoc анализ

Общо 38,3% от пациентите, лекувани с Летибо, показват подобрене с 3 пункта в тежестта на гънките спрямо стойността на изходно ниво за тежко изразени гънки (степен 3 по FWS) до отсъстващи гънки (степен 0 по FWS) на 4-тата седмица според оценката на изследователя.

Подобрието на глабеларните гънки (базирано на подобрене, характеризиращо се с намаление от ≥ 2 точки в оценката по FWS при максимално намръщване въз основа на оценката на пациента и изследователя) започва в рамките на една седмица след инжектирането и достигна максимален ефект през втората седмица след инжектирането. Може да се приеме, че продължителността на ефекта е между 12 и 16 седмици (вж. Фигура 1).





Фигура 1 Времева линия на степента на отговор на пациенти (подобрене от ≥ 2 точки по FWS, което се изисква както според оценката на пациента, така и според оценката на изследователя) по време на цикъл 1 за активно лечение спрямо плацебо в основните проучвания BLESS

Може да се потвърди, че степента на отговор на пациенти с ≥ 1 точка намаление в оценката по FWS в покой е статистически значително по-висока в групата на Летибо в сравнение с групата на плацебо: Четири седмици след инжектирането, изследователите са преценили, че 63,1%, 59,4% и 61,3% от пациентите, лекувани с Летибо, и 15,4%, 5,7% и 9,0% от пациентите, лекувани с плацебо, са получили подобрене от ≥ 1 точка по FWS в покой съответно в проучванията BLESS I, BLESS II и BLESS III (p -стойността за разликите между лечението е $< 0,001$ за всички проучвания).

Дългосрочни открити данни за многократни дози потвърждават, че степента на отговор на пациенти след втория, третия и четвъртия курс на лечение с Летибо през едногодишния период на проучването остава висока, въпреки че поради дизайна на проучването циклите на повторно лечение включват известно изкривяване към липса на отговор.

Според новоразработената Модифицирана скала за оценка на качество на живот с глабеларни гънки Skindex-16 (Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life Scale), повече от 85% от пациентите, участващи в проучванията, са имали умерено или силно отрицателно психологическо въздействие, породено от техните глабеларни гънки на изходно ниво, докато около 15% от пациентите са съобщили за леко въздействие.

При пациентите, лекувани с Летибо, се наблюдава ясно изразено подобрене по отношение на психологическото въздействие в сравнение с лечението с плацебо, измерено чрез Модифицирана скала за оценка на качество на живот с глабеларни гънки Skindex-16.

Отчетени са предимно благоприятни козметични резултати, съобщени от пациентите, както и високи нива на удовлетвореност от резултатите.



Безопасност

По време на двойно-сляпо лечение в BLESS I, BLESS II и BLESS III, при 33 (3,5%) пациенти са наблюдавани нежелани събития, възникнали при лечение (TEAE), за които се счита, че са поне вероятно свързани с Летибо, а при 8 (2,5%) пациенти са наблюдавани TEAE, за които се счита, че са поне вероятно свързани с лечението с плацебо. По време на откритото лечение 46 (5,4%) пациенти са получили TEAE, за които се счита, че са поне вероятно свързани с лечението с Летибо (включително до 3 цикъла на лечение). Нито едно от тези свързани нежелани събития не се счита за сериозно. Резултатите са в съответствие с подкрепящото проучване на фаза 3 HG-11-01 при глабеларни гънки.

В проучванията BLESS I, BLESS II и BLESS III, образуването на антитела е оценено преди всяко лечение, на седмица 4 след всеки курс на лечение и при последната визита по проучването. Не са открити неутрализиращи антитела при нито един пациент след прилагане на Летибо.

Постмаркетингови данни

Данните от постмаркетинговите проучвания, включително данни от постмаркетингово проучване при глабеларни гънки (HG-13-02) при 815 пациенти, са в съответствие с тези, наблюдавани в клиничните проучвания.

Старческа популация

В проучванията BLESS I, BLESS II и BLESS III общо 152/1 272 (11,91%) от пациентите са били на възраст ≥ 65 години при скрининга. Няма пациенти на възраст > 75 години. Съставната степен на отговор на седмица 4 (първична крайна точка) при пациенти, получаващи Летибо, е по-ниска при пациенти на възраст ≥ 65 години – 46/118 (39,0%), отколкото при пациенти на възраст < 65 години – 450/839 (53,6%) в проучванията BLESS I, BLESS II и BLESS III заедно. Няма големи разлики в общата честота на пациентите с TEAE, за които се счита, че са свързани с двойно-сляпо лечение с Летибо в трите проучвания заедно (3,7% и 1,7% при пациенти съответно на възраст < 65 години и ≥ 65 години, когато са взети предвид свързаните с лекарства и/или инжекционни процедури TEAE).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с Летибо във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на мускулно-индуцирани бръчки (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Не се очаква ботулинов токсин тип А да присъства в периферната кръв в измерими нива след интрамускулно инжектиране на препоръчителната доза от 20 единици.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност с еднократни и многократни дози с ежеседмично или ежемесечно интрамускулно инжектиране на BoNT/A-DP при плъхове показват дозозависима парализа на инжектирания мускул, която води до намалена подвижност, намалена консумация на храна, телесно тегло и креатинин, дължащи се на мускулна атрофия, която се счита за вторична поради мускулната парализа и намалената подвижност на животните. При дози до 15 U/kg не са наблюдавани други тежки нежелани локални или системни реакции, които са от токсикологично значение.

В проучване за ембрио-феталното развитие с ежедневно интрамускулно инжектиране на BoNT/A-DP до 8 U/kg от 5-ия до 16-ия гестационен ден при бременни плъхове се наблюдава дозозависима мускулна парализа, водеща до мускулна атрофия, намалено телесно тегло и замърсена перинеална област при женските. Установени са забавена осификация и намалено телесно тегло на плода ($\geq 20\%$), но не са открити малформации, които се интерпретират



вторични последици от токсичността за майката в съответствие с опита, натрупан с други продукти, съдържащи ботулинов токсин тип А. Ефектите върху пери-/постнаталното развитие не са оценени.

При плъхове са наблюдавани нарушения на мъжкия и женския фертилитет с други продукти, съдържащи ботулинов токсин тип А във високи дози.

Не са провеждани проучвания за генотоксичност, антигенност, канцерогенност или фертилитет с BoNT/A-DP.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

човешки албумин
натриев хлорид

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
3 години.

Реконституиран разтвор

Установена е химична и физична стабилност при употреба за 24 часа при 2 до 8°C..

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно.. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен стъклен флакон от 5 ml (стъкло тип 1) със запушалка (хлоробутилова гума) и обкатка (алуминий).

Опаковки, съдържащи 1 флакон или 2 флакона.

Групова опаковка, съдържаща 2 (2 опаковки от 1) флакона

Групова опаковка, съдържаща 6 (6 опаковки от 1) флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указанията за употреба, работа и изхвърляне на флаконите трябва да се спазват стриктно. Реконституирането трябва да се извършва в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептичната техника.



Като разтворител за реконституиране на Летибо трябва да се използва инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), който трябва да се добави в обем от 1,25 ml.

Добра практика е да реконституирате съдържанието на флакона и да подготвите спринцовката върху хартиени кърпи с пластмасов слой, за да се улови евентуално разливане. Инжекционният разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) се изтегля в спринцовка и трябва да се инжектира внимателно във флакона, за да се избегне образуването на пяна/мехурчета или силно размесване, което може да доведе до денатурация. Флаконът трябва да се изхвърли, ако вакуумът не издърпа разтворителя във флакона. Реконституираният Летибо е бистър, безцветен разтвор, който практически не съдържа твърди частици. Преди употреба флаконът трябва да се провери визуално, за да се гарантира, че в него няма чужди частици.

Летибо не трябва да се използва, ако реконституираният разтвор е мътен или съдържа частици.

Всеки инжекционен разтвор, който е бил съхраняван повече от 24 часа, трябва да бъде изхвърлен.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Процедура за безопасно изхвърляне на използваните флакони, спринцовки и материали

С цел безопасно изхвърляне нереконституираният Летибо трябва да се реконституира във флакона с малко количество вода и след това да се автоклавира. Всички празни флакони, флакони, съдържащи остатъчен разтвор, спринцовки или разливи трябва да се автоклавираат. Като алтернатива, останалото количество Летибо може да бъде инактивирано с разреден разтвор на натриев хидроксид (0,1 N NaOH) или с разреден разтвор на натриев хипохлорит (0,5% или 1% NaOCl).

След инактивиране използваните флакони, спринцовки и материали не трябва да се изпразват, а трябва да се изхвърлят в подходящи контейнери и да се унищожат в съответствие с местните изисквания.

Препоръки в случай на злополука при работа с ботулинов токсин

- Всички разливи на продукта трябва да бъдат избърсани: или с помощта на абсорбиращ материал, напоен с разтвор на натриев хипохлорит в случай на прах, или със сух абсорбиращ материал в случай на реконституиран продукт.
- Замърсените повърхности трябва да се почистят с абсорбиращ материал, напоен с разтвор на натриев хипохлорит, след което да се подсушат.
- Ако флаконът е счупен, продължете както е посочено по-горе, като внимателно съберете парчетата счупено стъкло и избършете останалото количество от продукта, като избягвате порязвания на кожата.
- Ако лекарственият продукт влезе в контакт с кожата, измийте засегнатото място с разтвор на натриев хипохлорит, след което изплакнете с обилно количество вода.
- Ако лекарственият продукт влезе в контакт с очите, изплакнете обилно с вода или с офталмологичен разтвор за промиване на очи.
- Ако лекарственият продукт влезе в контакт с рана, порезно нараняване или кожа с нарушена цялост, изплакнете обилно с вода и предприемете съответните медицински мерки в зависимост от инжектираната доза.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Австрия
Тел.: (+43) 2262 684 68 - 0
факс: (+43) 2262 684 68 - 165
E-mail: office@croma.at



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20230225

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2025

