

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Letybo 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 50 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.), hergestellt von *Clostridium botulinum*.

Nach der Rekonstitution enthält 0,1 ml der Lösung 4 Einheiten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Letybo wird bei Erwachsenen < 75 Jahren angewendet zur vorübergehenden Verbesserung des Erscheinungsbildes mittelstarker bis starker vertikaler Falten zwischen den Augenbrauen, die bei maximalem Stirnrunzeln auftreten (Glabellafalten), wenn die Stärke der Gesichtsfalten eine erhebliche psychische Belastung darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Letybo darf nur von Ärzten mit entsprechender Qualifikation und Erfahrung mit dieser Behandlung unter Verwendung der erforderlichen Ausstattung angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt insgesamt 20 Einheiten, aufgeteilt auf 5 Injektionen von je 4 Einheiten (0,1 ml): 2 Injektionen in jeden *M. corrugator supercilii* und 1 Injektion in den *M. procerus*.

Die Botulinumtoxin-Einheiten verschiedener Arzneimittel sind nicht austauschbar.

Die empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich von denen anderer Botulinumtoxin-Arzneimittel.

Die Behandlungen sollten nicht häufiger als alle drei Monate stattfinden.

Wenn nach einer Behandlungssitzung keine Nebenwirkungen auftreten, kann die Behandlungssitzung nach frühestens drei Monaten wiederholt werden.

Wenn die Behandlung einen Monat nach einer vorherigen Behandlungssitzung keinen Erfolg zeigt, d. h. es ist keine wesentliche Verbesserung gegenüber der Anfangssituation festzustellen, können die folgenden Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

- Analyse der Gründe für das Therapieversagen, z. B. Injektion in die falschen Muskeln, falsche Injektionstechnik, Bildung von Toxin-neutralisierenden Antikörpern, Unterdosierung.
- Neubewertung der Relevanz einer Behandlung mit Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten Injektionen von Letybo über 12 Monate hinaus wurden nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine klinischen Daten zu Letybo bei Patienten über 75 Jahren vor. Für die Anwendung bei älteren Personen über 65 Jahren ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Letybo bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung.

Letybo darf nach der Rekonstitution nur für einen Patienten und nur für eine Injektionssitzung angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung, Handhabung und Entsorgung der Durchstechflaschen siehe Abschnitt 6.6.

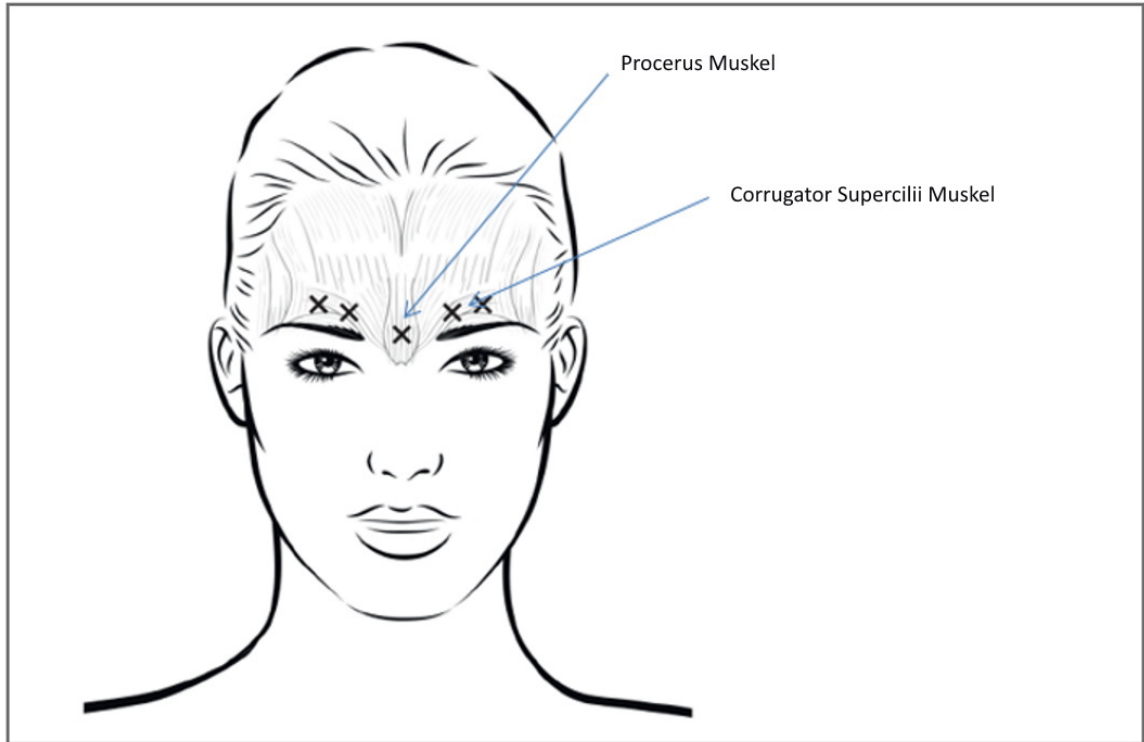
Intramuskuläre Injektionen sollten mit einer sterilen Insulin- oder Tuberkulinspritze mit einem Volumen von 1 ml und einer Graduierung in Schritten von 0,01 ml und einer Kanüle mit einem Gaugebereich von 30 bis 31 G durchgeführt werden.

In die sterile Spritze sollte ein Volumen von 0,5 ml der ordnungsgemäß rekonstituierten Lösung aufgezogen werden. Alle Luftblasen im Spritzenzylinder sind zu entfernen. Die zur Rekonstitution des Arzneimittels verwendete Kanüle sollte vor der Injektion gewechselt werden.

Es ist darauf zu achten, dass Letybo nicht in ein Blutgefäß injiziert wird.

Um das Risiko des Auftretens einer Blepharoptose zu reduzieren, müssen Injektionen in der Nähe des *M. levator palpebrae superioris* vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit großen Brauendepressor-Komplexen. Bei der Injektion in zwei Stellen jedes *M. corrugator supercilii* sollte die erste Injektion direkt über dem medialen Rand der Augenbrauen erfolgen. Die zweite Injektion erfolgt ungefähr 1 cm über dem Supraorbitalkamm (starre knöcherne Begrenzungen, die über dem oberen Teil des oberen Augenlids tastbar sind), wo sich die Mittellinien der Augenbrauen treffen. Die Injektionsstelle im *M. procerus* befindet sich direkt über der Mittellinie des Nasenrückens, wo

zwischen den medialen Enden der Augenbrauen horizontale Falten entstehen. Bei Injektionen in das mediale Ende des *M. corrugator supercilii* und in die Mittellinie der Augenbrauen sollten die Injektionsstellen mindestens 1 cm vom Supraorbitalkamm (starre knöcherne Begrenzungen, die über dem oberen Teil des oberen Augenlids tastbar sind) entfernt sein.



Injektionen müssen mit Vorsicht erfolgen, um eine intravasculäre Injektion zu vermeiden. Vor dem Injizieren kann mit dem Daumen oder Zeigefinger fest gegen die Unterseite des Augenhöhlenrands gedrückt werden, um ein Austreten des Arzneimittels in diesen Bereich zu verhindern. Die Kanüle muss nach oben und nach medial ausgerichtet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Generalisierte Störungen der Muskelaktivität (z. B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, Amyotrophe Lateralsklerose).

Vorliegen einer akuten Infektion oder Entzündung an den vorgesehenen Injektionsstellen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Vor der Anwendung von Letybo müssen die Anatomie der Muskeln und der umgebenden Gefäß- und Nervenstrukturen in der Glabellaregion sowie alle Veränderungen der Anatomie aufgrund früherer operativer Eingriffe festgestellt werden. Eine Injektion in vulnerable anatomische Strukturen ist zu vermeiden.

Bei der Anwendung von Letybo ist Vorsicht geboten, wenn im Zielmuskel eine übermäßige Schwäche oder Atrophie vorliegt.

Es besteht das Risiko einer Augenlidptosis nach der Behandlung. Zur Minimierung dieses Risikos sind die Anwendungshinweise in Abschnitt 4.2 zu beachten.

Verfahrensbedingte Ereignisse

Nadelbedingte Schmerzen und/oder Angstzustände führten nach der Behandlung mit anderen Botulinumtoxinen zu vasovagalen Reaktionen, einschließlich einer vorübergehenden symptomatischen Hypotonie und Synkope.

Vorbestehende neuromuskuläre Erkrankungen

Bei Patienten mit unerkannten neuromuskulären Erkrankungen besteht bei typischen Dosen von Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) möglicherweise ein erhöhtes Risiko für klinisch signifikante systemische Wirkungen einschließlich einer schweren Dysphagie und respiratorischen Beeinträchtigung.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Injektion von Botulinumtoxin kann in sehr seltenen Fällen eine anaphylaktische Reaktion auftreten. Daher sollten Epinephrin (Adrenalin) oder andere Maßnahmen zur Behandlung einer Anaphylaxie verfügbar sein.

Lokale oder von der Anwendungsstelle entfernte Ausbreitung der Wirkung des Toxins

In sehr seltenen Fällen wurden bei Anwendung von Botulinumtoxin Nebenwirkungen gemeldet, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Toxins an Stellen entfernt von der Anwendungsstelle im Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt werden, kann eine verstärkte Muskelschwäche auftreten.

Schluck- und Atembeschwerden sind schwerwiegend und können zum Tod führen. Die Injektion von Letybo wird bei Patienten mit Dysphagie und Aspiration in der Vorgeschichte nicht empfohlen.

Den Patienten ist anzuraten, sich bei Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen sofort an einen Arzt zu wenden.

Bildung von Antikörpern

Eine zu häufige oder übermäßige Dosierung kann das Risiko einer Antikörperbildung erhöhen. Die Bildung von Antikörpern kann auch bei anderen Indikationen zu einem Therapieversagen von Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) führen.

Blutungsstörungen

Bei der Anwendung von Letybo bei Patienten mit Blutungsstörungen ist Vorsicht geboten, da die Injektion zu Blutergüssen führen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
In dieser Indikation wurden keine anderen Wechselwirkungen von klinischer Bedeutung berichtet.

Theoretisch kann die Wirkung von Botulinumtoxin durch Aminoglykosid-Antibiotika, Spectinomycin oder andere Arzneimittel, die die neuromuskuläre Übertragung beeinflussen (z. B. neuromuskuläre blockierende Arzneimittel), verstärkt werden.

Die Auswirkung der Anwendung verschiedener Botulinum-Neurotoxin-Serotypen gleichzeitig oder innerhalb von einigen Monaten ist nicht bekannt. Eine übermäßige neuromuskuläre Schwäche kann durch die Gabe eines anderen Botulinumtoxins vor dem Abklingen der Wirkung eines zuvor angewendeten Botulinumtoxins verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Die Anwendung von Letybo während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Letybo in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Letybo während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Bisher liegen keine hinreichenden Daten zu den Auswirkungen der Anwendung von Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) auf die Fertilität bei Frauen im gebärfähigen Alter vor. Studien bei männlichen und weiblichen Ratten haben eine Verringerung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) wurde jedoch mit Asthenie, Muskelschwäche, Schwindelgefühl und Sehstörungen in Verbindung gebracht, die die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Letybo wurde in drei zulassungsrelevanten klinischen Phase-III-Studien untersucht, die alle jeweils einen placebokontrollierten Teil (Zyklus 1) und einen Langzeit-Verlängerungsteil (Zyklen 2–4) über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr umfassten und an denen

1 162 Patienten teilnahmen, die Letybo erhielten. Darüber hinaus liegen unterstützende Daten aus einer in Korea durchgeführten Phase-III-Studie mit Glabellafalten sowie Post-Marketing-Daten vor.

Nebenwirkungen können mit der Studienmedikation (Letybo), dem Injektionsverfahren oder beidem in Zusammenhang stehen. Im Allgemeinen treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und sind vorübergehend. Die meisten gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer. Die häufigsten (bei mindestens zwei mit Letybo in Zyklus 1 behandelten Patienten berichtet) unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den drei zulassungsrelevanten Studien zu Letybo bei Glabellafalten waren Kopfschmerzen (1,7 % der Patienten), Schmerzen an der Injektionsstelle (0,3 % der Patienten) sowie Augenlidptosis, Blepharospasmus, Kopfbeschwerden und Kontusion (jeweils 0,2 % der Patienten).

Die Injektion war mit lokalen Schmerzen, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Druckschmerz, Schwellung/Ödem, Erythem, lokalisierter Infektion, Blutung und/oder Blutergüssen verbunden. Weiterhin wurde nach Injektionen von Botulinumtoxin über Fieber und Grippesyndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Übersicht über Nebenwirkungen

Nachstehend folgen Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen auf der Grundlage klinischer Erfahrungen. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$).

Tabelle 1: In klinischen Studien und Studien nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen nach Verabreichung von Letybo

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gelegentlich	Nasopharyngitis
	selten	oraler Herpes, Follikulitis*
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
	gelegentlich	Kopfbeschwerden*
	selten	Migräne, Schwindelgefühl, Parästhesie, Gesichtsfelddefekt, Dysarthrie
Augenerkrankungen	gelegentlich	Augenlidptosis, Blepharospasmus, Periorbitalödem
	selten	Bindehautblutung*, trockenes Auge, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen*, Sinnesempfindungsstörung des Augenlids**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	selten	Hypästhesie im Pharynxbereich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	selten	Obstipation, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	selten	Brauentptose, trockene Haut, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Reaktion an der Injektionsstelle
	gelegentlich	Schmerzen an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle*, Jucken an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Druck an der Injektionsstelle**
	selten	Gesichtsschmerzen*, grippeähnliche Erkrankung, Fieber
Untersuchungen	selten	Kalium im Blut erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	gelegentlich	Kontusion, periorbitales Hämatom*

Anmerkung: Von den 1 162 mit Letybo behandelten Patienten traten nur bei 1 Patienten seltene Ereignisse auf.

Es wurde ein „Worst-Case-Ansatz“ verwendet, um Ereignissen in klinischen Studien und Post-Marketing-Studien Häufigkeiten zuzuordnen.

* Unerwünschte Arzneimittelwirkung durch das Injektionsverfahren. Es ist zu beachten, dass diese Information in der koreanischen Post-Marketing-Studie nicht erfasst wurde.

** Nur in der Post-Marketing-Studie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anwendungsbezogene Nebenwirkungen

Anwendungsbezogene Nebenwirkungen, die nach der Injektion von Letybo berichtet wurden, sind gelegentlich auftretende Einzelfälle, die bei Addition insgesamt häufig auftreten. Gelegentliche Reaktionen an der Injektionsstelle sind Schmerzen, Blutergüsse, Schwellung, Pruritus, Raumforderung und Druck. Selten auftretende Ereignisse an der Injektionsstelle sind Schmerzen und Beschwerden.

Risiko der Ausbreitung des Toxins an Stellen entfernt von der Anwendungsstelle

Nebenwirkungen, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Toxins an Stellen entfernt von der Anwendungsstelle stehen (z. B. Muskelschwäche, Dysphagie, Obstipation oder Aspirationspneumonie, die tödlich sein kann), wurden mit Botulinumtoxin sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Eine Überdosierung von Letybo hängt von der Dosis, der Injektionsstelle und den Eigenschaften des darunter liegenden Gewebes ab.

Es sind keine Fälle einer systemischen Toxizität aufgrund einer versehentlichen Injektion von Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) bekannt. Zu hohe Dosen können zu einer lokalen oder entfernten, generalisierten und starken neuromuskulären Lähmung führen. Es sind keine Fälle einer Einnahme von Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) bekannt.

Anzeichen einer Überdosierung sind möglicherweise nicht unmittelbar nach der Injektion erkennbar.

Behandlung einer Überdosierung

Bei versehentlicher Injektion oder Einnahme sollte der Patient ärztlich auf Anzeichen und Symptome einer allgemeinen Schwäche oder Muskellähmung überwacht werden. Bei Patienten mit Symptomen einer Vergiftung mit Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (generalisierte Schwäche, Ptose, Doppeltsehen, Schluck- und Sprechstörungen oder Parese der Atemmuskulatur) sollte eine stationäre Aufnahme in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, andere Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel.

ATC-Code: M03AX01

Wirkmechanismus

Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) blockiert die periphere Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin an präsynaptischen cholinergen Nervenenden neuromuskulärer Verbindungen durch Spaltung von SNAP 25, einem Protein, das für das erfolgreiche Andocken und die Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln in den Nervenendigungen wesentlich ist. Dadurch kommt es zu einer Denervierung des Muskels und zu einer schlaffen Lähmung.

Nach der Injektion kommt es zunächst zu einer schnellen hochaffinen Bindung des Toxins an spezifische Rezeptoren der Zelloberfläche. Daraufhin wird das Toxin mittels rezeptorvermittelter Endozytose durch die Plasmamembran geschleust. Schließlich wird das ins Zytosol abgegeben, wobei es zu einer progressiven Hemmung der Acetylcholinfreisetzung kommt. Klinische Symptome treten innerhalb von 2 bis 3 Tagen auf, wobei die maximale Wirkung innerhalb von 4 Wochen nach der Injektion zu beobachten ist.

Die Wiederherstellung erfolgt normalerweise innerhalb von 3 bis 4 Monaten nach der Injektion, wenn sich neue Nervenendigungen bilden und mit der Endplatten verbinden.

Klinische Daten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letybo wurden in 3 zulassungsrelevanten, doppelblinden Phase-III-Studien (BLESS I, BLESS II und BLESS III) untersucht, in denen insgesamt 955 Patienten eine Behandlung mit Letybo und 317 Patienten eine Behandlung mit einem Placebo

erhielten. Darüber hinaus liegen Daten von 854 Patienten vor, die im Rahmen einer nicht verblindeten Verlängerungsphase der Studien BLESS I und II weitere 1 bis 3 Behandlungen mit Letybo erhielten. Unterstützende Daten zu Glabellafalten stammen aus dem klinischen Entwicklungsprogramm in Korea, das eine Phase-III-Studie (HG 11-01) bei 137 Patienten und eine Post-Marketing-Studie (HG-13-02) bei 815 Patienten umfasste.

Wirksamkeit

In den Studien BLESS I, BLESS II und BLESS III hatten alle Patienten bei maximalem Stirnrunzeln zu Studienbeginn mittelstarke (27 % der Patienten) oder starke (73 % der Patienten) Glabellafalten. Letybo reduzierte in einer Dosis von 20 Einheiten signifikant die Stärke der Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln, gemessen anhand der Beurteilung der Stärke der Glabellafalten durch den Prüfarzt und den Patienten auf einer 4-Punkte-Skala zur Beurteilung von Gesichtsfalten (Facial Wrinkle Scale, FWS). Bei Anlegen eines Endpunkts, der eine Verbesserung auf der FWS um 2 Punkte erforderte, wurden statistisch signifikante Ansprechraten zugunsten von Letybo festgestellt. Hohe Ansprechraten zugunsten von Letybo wurden auch bei Anwendung der Definition eines klinisch bedeutsamen Ansprechens (Erreichen eines Scores von 0 oder 1 auf der FWS bzw. keine oder leichte Linien) nach Einstufung durch den Prüfarzt in Woche 4 beobachtet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Ansprechraten von der Baseline bis Woche 4 bei maximalem Stirnrunzeln auf der Grundlage der Skala zur Beurteilung von Gesichtsfalten (FWS) in den Studien BLESS I, BLESS II und BLESS III – Vollständige Analysegruppe

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Beurteilt von:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
<i>Ansprechrates (n [%]): Reduzierung des FWS-Scores von mittelstark oder stark bis keine oder leicht (Verbesserung um ≥ 2 Punkte erforderlich)^a</i>						
Prüfarzt	246 (46,5 %)*	0 (0 %)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
UND						
Patient	348 (65,8 %)*	1 (0,6 %)	120 (75,0 %)*	1 (1,9 %)	209 (78,6 %)*	1 (1,1 %)
Prüfarzt	290 (54,8 %)*	0 (0 %)	83 (51,9 %)*	1 (1,9 %)	183 (68,8 %)*	0 (0,0 %)
Patient						
<i>Ansprechrates (%): Reduzierung des FWS-Scores von mittelstark oder stark bis keine oder leicht^a</i>						
Prüfarzt	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

* p-Wert < 0,001 im Cochran–Mantel–Haenszel-Test auf Vorhandensein eines Unterschieds zwischen Letybo und Placebo; N: Anzahl der randomisierten Patienten, n: Anzahl Responder

^a Primärer Wirksamkeitsendpunkt

^b Post-hoc-Analyse

Insgesamt 38,3 % der mit Letybo behandelten Studienteilnehmer wiesen in Woche 4 nach Einschätzung durch den Prüfarzt eine Verbesserung der Faltenstärke um 3 Punkte von anfangs starken Falten (FWS-Grad 3) zu keinen Falten (FWS-Grad 0) auf.

Die Verbesserung der Glabellafalten (basierend auf einer Verbesserung bzw. Reduzierung des FWS-Scores um ≥ 2 Punkte bei maximalem Stirnrunzeln, basierend auf der Beurteilung durch den Studienteilnehmer und den Prüfarzt) setzte innerhalb einer Woche nach der Injektion ein und erreichte eine maximale Wirkung in der zweiten Woche nach der Injektion. Die Wirkungsdauer beträgt zwischen 12 und 16 Wochen (siehe Abbildung 1).

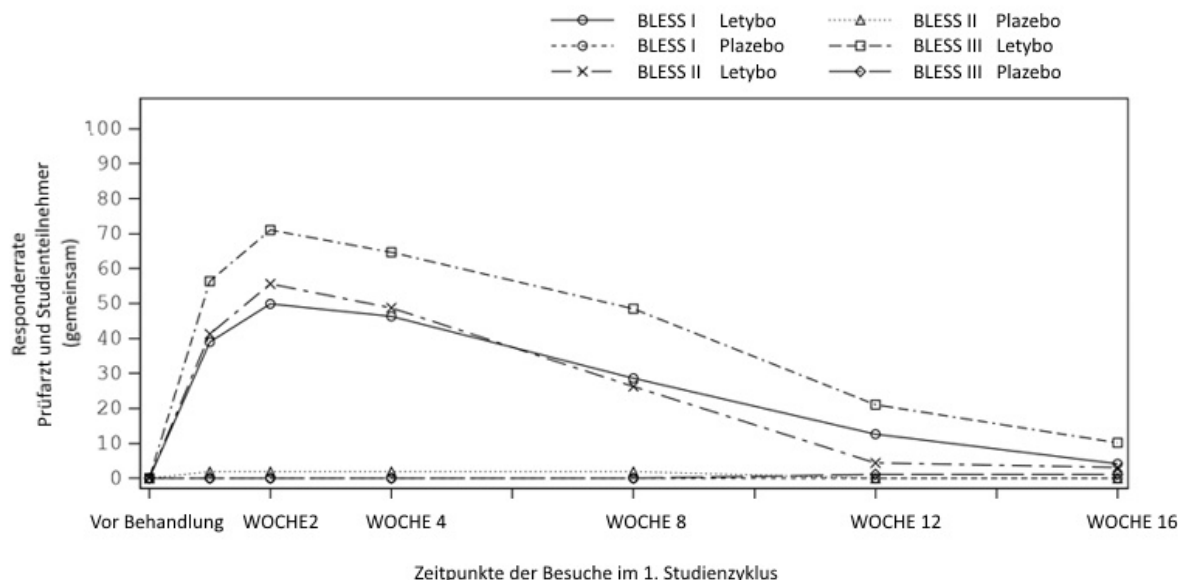


Abbildung 1 Zeitlicher Verlauf der Responderrate (Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der FWS sowohl bei Einschätzung durch den Studienteilnehmer als auch durch den Prüfarzt erforderlich) in Zyklus 1 bei Anwendung der Verum- versus der Placebo-Behandlung in zulassungsrelevanten BLESS-Studien

Es konnte gezeigt werden, dass die Responderrate mit Reduzierung des FWS-Scores in Ruhe um ≥ 1 Punkt(e) in der Letybo-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe statistisch signifikant höher war: Vier Wochen nach der Injektion wiesen 63,1 %, 59,4 % und 61,3 % der mit Letybo behandelten Patienten sowie 15,4 %, 5,7 % und 9,0 % der mit Placebo behandelten Patienten in den Studien BLESS I, BLESS II bzw. BLESS III nach Einschätzung durch den Prüfarzt eine Verbesserung in Ruhe um ≥ 1 Punkt(e) auf der FWS auf (der p-Wert für Unterschiede zwischen den Behandlungen war in allen Studien $< 0,001$).

Offene Langzeitdaten bei wiederholter Anwendung bestätigten, dass die Ansprechraten nach der zweiten, dritten und vierten Behandlung mit Letybo während des einjährigen Studienzeitraums hoch blieben, wenngleich in den Wiederholungszyklen bedingt durch das Studiendesign eine gewisse Tendenz in Richtung eines Nichtansprechens vorlag.

Gemäß der neu entwickelten modifizierten Skindex 16 Glabellar Line Quality of Life-Skala lagen zur Baseline bei mehr als 85 % der Patienten, die an der Studie teilnahmen, mittelstarke oder starke und bei etwa 15 % der Patienten leichte negative psychologische Auswirkungen der Glabellafalten vor.

Bei Patienten unter Behandlung mit Letybo wurde gegenüber denen in der Placebogruppe eine deutliche Verbesserung der psychologischen Auswirkungen, gemessen anhand der modifizierten Skindex 16 Glabellar Line Quality of Life-Skala, festgestellt.

Die Patienten berichteten über insgesamt positive ästhetische Ergebnisse und eine hohe Zufriedenheit mit dem Ergebnis.

Sicherheit

Während der doppelblinden Behandlung in den Studien BLESS I, BLESS II und BLESS III traten bei 33 (3,5 %) der Patienten behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (TEAEs) auf, die als zumindest möglicherweise mit Letybo im Zusammenhang stehend eingestuft wurden, und bei 8 (2,5 %) Patienten traten TEAEs auf, die als zumindest möglicherweise mit der Placebobehandlung im Zusammenhang stehend eingestuft wurden. Während der offenen Behandlung traten bei 46

(5,4 %) der Patienten TEAEs auf, die als zumindest möglicherweise mit der Letybo-Behandlung (bis zu 3 Behandlungszyklen) im Zusammenhang stehend eingestuft wurden. Keines dieser in einen Zusammenhang gebrachten UEs wurde als schwerwiegend erachtet. Die Ergebnisse stimmten mit denen aus der unterstützenden Phase-III-Studie HG-11-01 bei Glabellafalten überein.

In den Studien BLESS I, BLESS II und BLESS III wurde vor jeder Behandlung, 4 Wochen nach jeder Behandlung und bei der letzten Studienvsiste eine Untersuchung auf Bildung von Antikörpern durchgeführt. Bei keinem Patienten wurden nach der Gabe von Letybo neutralisierende Antikörper festgestellt.

Post-Marketing-Daten

Die Post-Marketing-Daten, einschließlich der Daten aus einer Post-Marketing-Studie zu Glabellafalten (HG 13 02) bei 815 Patienten, stimmen mit den Daten aus den klinischen Studien überein.

Ältere Patienten

In den Studien BLESS I, BLESS II und BLESS III waren insgesamt 152/1 272 (11,91 %) der Patienten zum Screening-Zeitpunkt ≥ 65 Jahre alt. Kein Patient war älter als 75 Jahre. Die kombinierte Responderate in Woche 4 (primärer Endpunkt) unter Behandlung mit Letybo betrug bei Kombination der Studien BLESS I, BLESS II und BLESS III bei Patienten ≥ 65 Jahren 46/118 (39,0 %) und war damit niedriger als bei Patienten < 65 Jahren (450/839 bzw. 53,6 %). In den 3 Studien kombiniert gab es keine großen Unterschiede in den Gesamtraten der Patienten mit TEAEs, die als mit der doppelblinden Letybo-Behandlung im Zusammenhang stehend eingestuft wurden (3,7 % bei Patienten < 65 Jahren und 1,7 % bei den Patienten ≥ 65 Jahren, wenn medikationsbezogene TEAEs und/oder durch das Injektionsverfahren bedingte TEAEs berücksichtigt wurden).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Letybo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von muskelinduzierten Falten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist nicht zu erwarten, dass Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) nach intramuskulärer Injektion der empfohlenen Dosis von 20 Einheiten in messbaren Mengen im peripheren Blut vorhanden ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur einmaligen und wiederholten Gabe mit wöchentlichen oder monatlichen intramuskulären Injektionen von BoNT/A-DP bei Ratten zeigten eine dosisabhängige Lähmung des injizierten Muskels, die zu einer verringerten Lokomotion, verringerter Futteraufnahme, verringertem Körpergewicht und verringertem Kreatinin aufgrund von Muskelatrophie führte, die als sekundär zu der Muskellähmung und verminderten Beweglichkeit der Tiere erachtet wurden. Bei Dosen bis zu 15 Einheiten/kg wurden keine anderen schwerwiegenden unerwünschten lokalen oder systemischen Wirkungen mit toxikologischer Relevanz festgestellt.

In einer Studie zur embryo-fötalen Entwicklung mit täglichen intramuskulären BoNT/A DP-Injektionen von bis zu 8 Einheiten/kg von Gestationstag 5 bis 16 bei trächtigen Ratten wurde eine

dosisabhängige Muskellähmung festgestellt, die zu Muskelatrophie, verringertem Körpergewicht und mangelnder Reinlichkeit in der Perinealregion bei den Muttertieren führte. Es wurden eine verzögerte fötale Ossifikation und ein verringertes fötales Körpergewicht ($\geq 20\%$), jedoch keine Missbildungen festgestellt, was im Einklang mit den Erfahrungen mit anderen Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)-haltigen Arzneimitteln als sekundäre Folgen einer maternalen Toxizität gewertet wurde. Es wurden keine Beurteilungen der Auswirkungen auf die peri/postnatale Entwicklung durchgeführt.

Bei Ratten wurden nach hoher Dosierung anderer Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) enthaltender Arzneimittel Beeinträchtigungen der männlichen und weiblichen Fertilität beobachtet.

Es wurden keine Studien zur Genotoxizität, Antigenität, Karzinogenität oder Fertilität mit BoNT/A-DP durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albumin vom Menschen 20%
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und die physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C)

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ 1) mit Stopfen (Chlorbutylkautschuk) und manipulationssicherer Versiegelung (Aluminium).

Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Mehrfachpackungen mit 2 Durchstechflaschen (2 Packungen à 1 Flasche)

Mehrfachpackungen mit 6 Durchstechflaschen (6 Packungen à 1 Flasche)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Hinweise zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung müssen strikt eingehalten werden. Die Rekonstitution muss in Übereinstimmung mit den Richtlinien der guten Praxis erfolgen, insbesondere im Hinblick auf Asepsis.

Als Verdünnungsmittel für die Rekonstitution von Letybo müssen 1,25 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) verwendet werden.

Es ist gute Praxis, die Spritze bei der Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche über einem kunststoffbeschichteten Papiertuch vorzubereiten, um verschüttetes Material aufzufangen. 1,25 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) wird in eine Spritze aufgezogen und muss vorsichtig in die Durchstechflasche injiziert werden, um Schaum-/Blasenbildung oder heftiges Aufwirbeln zu vermeiden, die zu Denaturierung führen können. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn das Lösungsmittel nicht aufgrund des Vakuums in die Durchstechflasche gezogen wird. Rekonstituiertes Letybo ist eine klare, farblose Lösung, die praktisch frei von Schwebstoffen ist. Die Durchstechflasche muss vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden, um sicherzustellen, dass die Lösung keine Fremdpartikel aufweist.

Letybo darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung trüb aussieht oder Partikel enthält.

Injektionslösungen, die länger als 24 Stunden gelagert wurden, sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorgehensweise zur sicheren Entsorgung der Durchstechflaschen, Spritzen und verwendeten Materialien:

Für eine sichere Entsorgung sollte nicht-rekonstituiertes Letybo in der Durchstechflasche mit etwas Wasser rekonstituiert und anschließend autoklaviert werden.

Alle leeren Durchstechflaschen, Durchstechflaschen mit Restlösung, Spritzen oder verschüttetes Material sollten autoklaviert werden. Alternativ können nicht verwendete Restmengen von Letybo mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) oder verdünnter Natriumhypochloritlösung (0,5 % oder 1 % NaOCl) inaktiviert werden.

Nach der Inaktivierung dürfen gebrauchte Durchstechflaschen, Spritzen und Materialien nicht entleert werden, sondern müssen in geeignete Behälter geworfen und entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigt werden.

Empfehlungen für den Fall, dass es beim Umgang mit Botulinumtoxin zu einem Zwischenfall kommt

- Verschüttetes Arzneimittel muss aufgewischt werden: entweder mit saugfähigem Material, das mit Natriumhypochloritlösung getränkt wurde (falls das Pulver verschüttet wurde) oder mit trockenem, saugfähigem Material (falls das rekonstituierte Arzneimittel verschüttet wurde).
- Die kontaminierten Flächen müssen mit saugfähigem Material, das mit Natriumhypochloritlösung getränkt wurde, gereinigt und anschließend abgetrocknet werden.
- Wenn eine Durchstechflasche zerbrochen ist, wie vorstehend beschrieben vorgehen, indem die Glasscherben vorsichtig eingesammelt werden und das Arzneimittel aufgewischt wird. Dabei auf die Vermeidung von Schnittverletzungen der Haut achten.
- Wenn das Arzneimittel mit der Haut in Berührung kommt, die betroffene Stelle mit einer Natriumhypochloritlösung abwaschen und anschließend mit reichlich Wasser spülen.
- Wenn das Arzneimittel mit den Augen in Berührung kommt, gründlich mit viel Wasser oder einer Augenspüllösung spülen.
- Wenn das Arzneimittel mit einer Wunde, Schnittwunde oder Hautverletzung in Berührung kommt, gründlich mit viel Wasser spülen und der injizierten Dosis entsprechend angemessene medizinische Maßnahmen ergreifen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Croma-Pharma GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Österreich
Tel.: (+43) 2262 684 68 - 0
Fax: (+43) 2262 684 68 - 165
E-Mail: office@croma.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204348.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.04.2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. BERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig