

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Letybo 50 unidades, polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 50 unidades de toxina botulínica tipo A producida por *Clostridium botulinum*. Tras la reconstitución, la solución contiene 4 unidades por cada 0,1 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Letybo está indicado para la mejora temporal de la aparición de líneas verticales de moderadas a graves entre las cejas en adultos de < 75 años, observadas al fruncir el ceño al máximo (líneas de fruncido), cuando la intensidad de estas líneas faciales tiene un impacto psicológico importante.

4.2. Posología y forma de administración

Letybo solo debe ser administrado por médicos que tengan las cualificaciones apropiadas, así como experiencia en este tratamiento, y con ayuda del equipo adecuado.

Posología

La dosis recomendada es un total de 20 unidades divididas en cinco inyecciones de 4 unidades (0,1 ml) cada una: 2 inyecciones en cada músculo *corrugator supercilii* y 1 inyección en el músculo *procerus*.

Las unidades de toxina botulínica no se pueden intercambiar de un producto a otro.

Las dosis recomendadas son distintas de las de otras preparaciones con toxina botulínica.

El intervalo de tratamiento no debe superar una frecuencia de tres meses.

En ausencia de efectos secundarios no deseados en la sesión de tratamiento anterior, es posible iniciar otra sesión de tratamiento con un intervalo mínimo de tres meses entre las sesiones de tratamiento.

En caso de fracaso del tratamiento un mes después de la sesión, es decir, en ausencia de una mejoría significativa respecto al inicio, se pueden considerar las siguientes estrategias:

- Análisis de las causas del fracaso; p. ej. inyección en los músculos incorrectos, técnica de inyección, formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina, dosis insuficiente.
- Volver a evaluar si es apropiado el tratamiento con toxina botulínica tipo A.

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de administrar inyecciones repetidas de Letybo durante más de 12 meses.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se dispone de datos clínicos sobre Letybo en pacientes mayores de 75 años. No se requiere ningún ajuste de la dosis para su uso en personas de edad avanzada mayores de 65 años (ver sección 5.1).

Población pediátrica

El uso de Letybo en la población pediátrica no es apropiado (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía intramuscular.

Tras la reconstitución, Letybo solo debe usarse para una sesión de inyecciones por paciente.

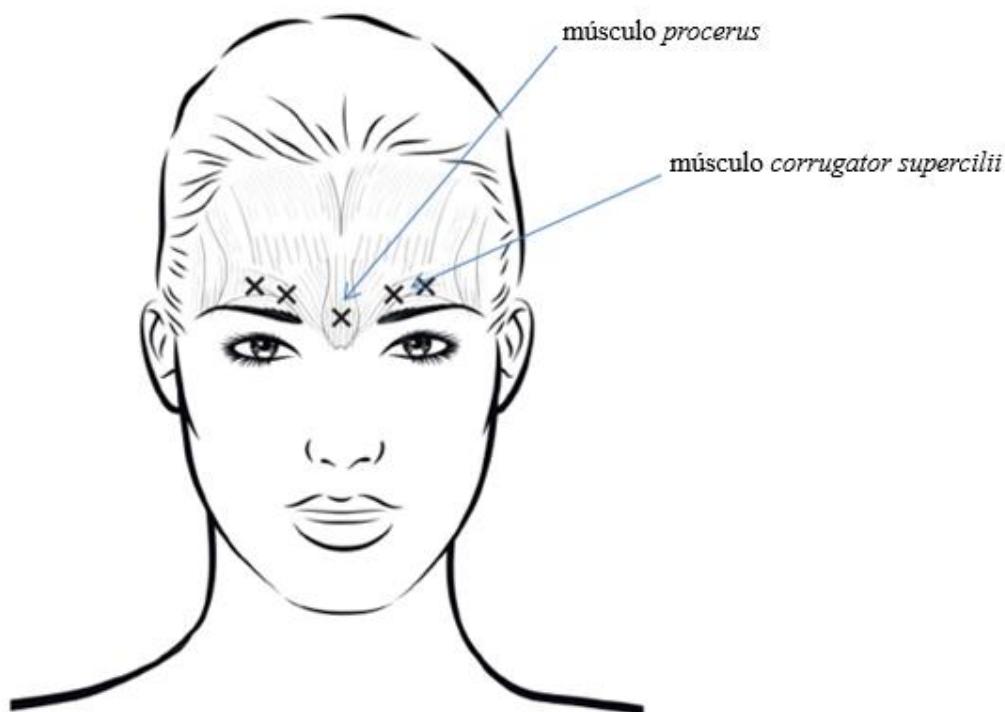
Para consultar las instrucciones de dilución, uso, manipulación y eliminación de los viales, ver sección 6.6.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse mediante una jeringa estéril de 1 ml de las que se usan para insulina o tuberculina, con graduación de 0,01 ml y una aguja con calibre de 30 a 31 G.

Se debe introducir en la jeringa estéril un volumen de 0,5 ml de la solución, ya reconstituida adecuadamente, y se deben expulsar las burbujas de aire presentes en el barril de la jeringa. La aguja empleada para reconstituir el medicamento se debe extraer y reemplazar por otra para la administración.

Se debe tener cuidado de no inyectar Letybo en un vaso sanguíneo.

Para reducir las complicaciones por blefaroptosis, deben evitarse las inyecciones cerca del *levator palpebrae superioris*, sobre todo en pacientes con complejos ceja-depresor más grandes. Al inyectar en dos zonas de cada músculo *corrugator supercilii*, la primera inyección debe hacerse justo por encima del margen medio de las cejas. La segunda inyección se hará aproximadamente 1 cm por encima del arco superciliar (límites óseos rígidos palpables sobre la parte superior del párpado superior), donde se juntan las líneas medias de las cejas. La zona de inyección del músculo *procerus* se encuentra justo por encima de la línea media del puente nasal, donde se forman arrugas horizontales entre los extremos mediales de las cejas. Al inyectar en los extremos mediales de los músculos *corrugator supercilii* y en las líneas medias de las cejas, las zonas de inyección deben estar al menos a 1 cm de distancia del arco superciliar (límites óseos rígidos palpables sobre la parte superior del párpado superior).



Las inyecciones se deben administrar con cuidado para evitar una inyección intravascular. Antes de la inyección, se puede colocar con firmeza el dedo pulgar o índice bajo el arco superciliar para evitar el derrame del medicamento a esa zona. La aguja debe orientarse en dirección superior y medial.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Trastornos generalizados de la actividad muscular (p. ej. miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis lateral amiotrófica).
Presencia de infección o inflamación agudas en las zonas de inyección propuestas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Antes de administrar Letybo, debe conocerse la anatomía de los músculos y las estructuras vasculares y nerviosas circundantes de la zona del entrecejo, así como cualquier alteración en la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos. Debe evitarse la inyección en estructuras anatómicas vulnerables.

Al utilizar Letybo, debe tenerse cuidado cuando el músculo objetivo presente excesiva debilidad o atrofia.

Existe riesgo de ptosis palpebral después del tratamiento; consulte las instrucciones de administración de la sección 4.2 para minimizar este riesgo.

Efectos relacionados con el procedimiento

El dolor y/o la ansiedad relacionados con las agujas han dado como resultado reacciones vasovagales, como hipotensión sintomática transitoria y síncope tras el tratamiento con otras toxinas botulínicas.

Trastornos neuromusculares preexistentes

Los pacientes que presenten trastornos neuromusculares no diagnosticados pueden tener un mayor riesgo de padecer efectos sistémicos clínicamente significativos, como disfagia grave y compromiso respiratorio, al recibir las dosis habituales de toxina botulínica tipo A.

Reacciones de hipersensibilidad

En muy raras ocasiones, puede producirse una reacción anafiláctica tras la inyección de toxina botulínica. Por lo tanto, debe disponerse de epinefrina (adrenalina) u otras medidas antianafilácticas.

Diseminación local y distante del efecto de la toxina

Con la toxina botulínica, se han notificado muy raramente reacciones adversas posiblemente relacionadas con la diseminación de la toxina lejos de la zona de administración (ver sección 4.8). Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada.

Las dificultades para respirar y tragarse son graves y pueden causar la muerte. No se recomienda inyectar Letybo en pacientes con historial de disfagia y aspiración.

Se debe indicar a los pacientes que acudan inmediatamente al médico si surgen trastornos respiratorios, del habla o al tragar.

Formación de anticuerpos

Una dosificación demasiado frecuente o excesiva puede aumentar el riesgo de formación de anticuerpos. La formación de anticuerpos puede conllevar un tratamiento fallido con toxina botulínica tipo A, incluso en otras indicaciones.

Trastornos de sangrado

Se debe tener cuidado cuando se administra Letybo en pacientes con trastornos de sangrado, ya que la inyección puede provocar cardenales.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se han observado interacciones clínicamente significativas en esta indicación.

En teoría, el efecto de la toxina botulínica puede verse potenciado por los antibióticos aminoglicósidos, espectinomicina u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (medicamentos de bloqueo neuromuscular).

No se conoce el efecto de administrar diferentes serotipos de toxina botulínica al mismo tiempo o con varios meses de separación. La debilidad neuromuscular excesiva puede exacerbarse con la administración de otra toxina botulínica antes de resolverse los efectos de la toxina botulínica administrada previamente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3). Los posibles riesgos para los humanos se desconocen. No se recomienda utilizar Letybo durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos de anticoncepción.

Lactancia

Se desconoce si Letybo se excreta en la leche materna. No se recomienda el uso de Letybo durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos suficientes relativos a los efectos sobre la fertilidad que pudiera tener el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres en edad fértil. Los estudios realizados en ratas macho y hembra han mostrado una reducción de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, la toxina botulínica tipo A se ha asociado con astenia, debilidad muscular, mareos y deterioro visual, que podrían afectar a la capacidad para conducir y operar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Letybo se evaluó en tres estudios clínicos fundamentales de fase III, que incluían una parte controlada con placebo (ciclo 1) y una parte de extensión a largo plazo (ciclos 2-4), los cuales se extendieron durante un periodo de hasta un año e incluyeron 1162 pacientes que recibieron Letybo. Además, se dispone de datos de apoyo de un estudio de fase III sobre líneas de fruncido realizado en Corea, así como de datos poscomercialización.

Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con la medicación del estudio (Letybo), el procedimiento de inyección o ambos. En general, las reacciones adversas se producen los primeros días tras la inyección y son transitorias. La mayoría de los acontecimientos adversos notificados fueron de intensidad leve a moderada. Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (notificadas en al

menos 2 pacientes tratados con Letybo en el ciclo 1) en los tres estudios fundamentales de Letybo en las líneas de fruncido fueron cefalea (1,7 % de los pacientes), dolor en la zona de inyección (0,3 % de los pacientes) y ptosis palpebral, blefaroespasmo, molestias de cabeza y contusión (0,2 % de los pacientes, cada una).

Se han asociado a la inyección dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, dolor a la palpación, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o cardenales. También se han notificado fiebre y síndrome gripal tras las inyecciones de toxina botulínica (ver sección 4.4).

Tabla con resumen de las reacciones adversas

A continuación se ofrece información sobre la frecuencia de las reacciones adversas basada en la experiencia clínica. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos y poscomercialización tras la administración de Letybo

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	poco frecuentes	nasofaringitis
	raras	herpes oral, foliculitis*
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	cefalea
	poco frecuentes	molestias de cabeza*
	raras	migraña, mareo, parestesia, defecto del campo visual, disartria
Trastornos oculares	poco frecuentes	ptosis palpebral, blefaroespasmo, edema periorbitario
	raras	hemorragia conjuntival*, ojo seco, visión borrosa, dolor ocular*, trastorno sensitivo del párpado**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras	hipoestesia faríngea
Trastornos gastrointestinales	raras	estreñimiento, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	raras	ptosis de cejas, piel seca, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes	Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	reacción en la zona de inyección
	poco frecuentes	dolor en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección, hinchazón en la zona de administración*, prurito en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, presión en la zona de inyección**
	raras	dolor facial*, enfermedad de tipo gripal, pirexia
Exploraciones complementarias	raras	potasio en sangre elevado
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	poco frecuentes	contusión, hematoma periorbitario*

Nota: De los 1162 pacientes tratados con Letybo, las reacciones raras solo se produjeron en 1 sujeto.

Cuando se produjeron reacciones en los estudios clínicos y poscomercialización, se siguió el método del "caso más desfavorable" para asignar las frecuencias.

* reacción adversa al procedimiento de inyección del medicamento. Nota: Esta información no se recogió en el estudio coreano poscomercialización.

** solo en el estudio poscomercialización.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones adversas relacionadas con la aplicación

Los efectos adversos relacionados con la aplicación que se han notificado tras la administración de Letybo son poco frecuentes a título individual, pero frecuentes cuando se agregan. Entre las reacciones poco frecuentes en la zona de inyección se encuentran dolor, cardenales, hinchazón, prurito, masa y presión. Entre las reacciones raras en la zona de inyección se incluyen dolor y molestia.

Riesgo de difusión de la toxina lejos de la zona de administración

Con la toxina botulínica, se han notificado raramente reacciones adversas posiblemente relacionadas con la diseminación de la toxina lejos de la zona de administración (p. ej., debilidad muscular, disfagia, estreñimiento o neumonía por aspiración, que puede ser mortal) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosis

La sobredosis de Letybo depende de la dosis, la zona de inyección y las propiedades del tejido subyacente. No se han observado casos de toxicidad sistémica como resultado de la inyección accidental de toxina botulínica tipo A. Las dosis excesivas pueden producir parálisis neuromuscular generalizada y profunda local o distante. No se han notificado casos de ingestión de toxina botulínica tipo A.

Los signos de sobredosis podrían no hacerse patentes inmediatamente después de la inyección.

Manejo de la sobredosis

Si se produjera una inyección accidental o ingestión, se debe someter al paciente a supervisión médica para detectar signos y síntomas de debilidad general o parálisis muscular. Se deberá considerar la hospitalización de los pacientes que presenten síntomas de intoxicación con toxina botulínica tipo A (debilidad generalizada, ptosis, diplopía, trastornos del habla y al tragarse o paresia de los músculos respiratorios).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: relajantes musculares, otros relajantes musculares, agentes de acción periférica.
Código ATC: M03AX01

Mecanismo de acción

La neurotoxina *Clostridium botulinum* tipo A bloquea la liberación periférica del neurotransmisor acetilcolina en las terminales nerviosas presinápticas de tipo colinérgico de las sinapsis neuromusculares al escindir SNAP-25, una proteína fundamental para el atraque y la liberación de acetilcolina desde las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas, lo que conlleva la denervación del músculo y una parálisis flácida.

Tras la inyección, se produce una rápida unión inicial de alta afinidad de la toxina con receptores específicos de la superficie de las células. A continuación, la toxina se transfiere a través de la membrana de plasma mediante endocitosis mediada por receptores. Finalmente, la toxina se libera en el citosol con una inhibición progresiva de la liberación de acetilcolina. Los signos clínicos se manifiestan en 2-3 días y el efecto máximo se observa en un plazo de 4 semanas desde la inyección. La recuperación suele producirse a los 3-4 meses tras la inyección, cuando las terminales nerviosas surgen de nuevo y vuelven a conectarse con la placa terminal.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de Letybo se han investigado en 3 estudios fundamentales de fase III con doble ciego (BLESS I, BLESS II y BLESS III), en los que se trató a un total de 955 pacientes con Letybo y a 317 pacientes con placebo durante 1 ciclo de tratamiento. Además, se dispone de datos de 854 pacientes tratados con Letybo en una parte de extensión desenmascarada de los estudios BLESS I y II durante 1 a 3 ciclos de tratamiento más. Los datos de apoyo sobre las líneas de fruncido proceden del programa de desarrollo clínico realizado en Corea, que consistió en un estudio de fase III (HG-11-01) con 137 pacientes y un estudio poscomercialización (HG-13-02) con 815 pacientes.

Eficacia

En los estudios BLESS I, BLESS II y BLESS III, todos los pacientes presentaban líneas de fruncido moderadas (27 % de los pacientes) o graves (73 % de los pacientes) al fruncir el ceño al máximo en el inicio. Una dosis de 20 unidades de Letybo redujo significativamente la profundidad de las líneas del entrecejo con el ceño fruncido al máximo, según las mediciones de evaluación de la gravedad de las líneas del entrecejo llevada a cabo por el investigador y el paciente en una escala de arrugas faciales de 4 puntos (FWS). Se observaron tasas de respuesta estadísticamente relevantes a favor de Letybo cuando se aplicó el criterio de valoración que requería una mejoría de 2 puntos en la escala FWS. También se observaron altas tasas de respuesta a favor de Letybo cuando se aplicó la definición de respuesta clínicamente significativa, consistente en lograr una puntuación FWS de 0 o 1 (sin líneas o líneas leves) según la valoración del investigador en la semana 4 (ver la Tabla 2).

Tabla 2 Tasa de respuesta desde el inicio hasta la semana 4 con el ceño fruncido al máximo según la escala de arrugas faciales (FWS) en los estudios BLESS I, BLESS II y BLESS III – Grupo de análisis completo

Evaluado mediante:	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
Tasa de respuesta (n [%]): Reducción en la puntuación de FWS, de moderada o grave a ausencia o leve (se requiere mejoría de ≥ 2 puntos)^a						
Investigador Y paciente	246 (46,5 %)*	0 (0 %)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
Investigador	348 (65,8 %)*	1 (0,6 %)	120 (75,0 %)*	1 (1,9 %)	209 (78,6 %)*	1 (1,1 %)
Paciente	290 (54,8 %)*	0 (0 %)	83 (51,9 %)*	1 (1,9 %)	183 (68,8 %)*	0 (0,0 %)
Tasa de respuesta (%): Reducción en la puntuación de FWS, de moderada o grave a ausencia o leve^b						
Investigador	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

*valor de p de < 0,001 en el test Cochran-Mantel-Haenszel para la diferencia entre Letybo y placebo;

N: número de pacientes aleatorizados; n: número de pacientes con respuesta

^a Criterio principal de valoración de la eficacia

^b Análisis post hoc

Un total de 38,3 % de los sujetos tratados con Letybo mostró una mejoría de 3 puntos en la gravedad de las líneas, pasando de un valor inicial de líneas graves (grado 3 de FWS) a ausencia de líneas (grado 0 de FWS) en la semana 4, según la evaluación del investigador.

La mejoría de las líneas de fruncido (basada en una reducción de ≥ 2 puntos en la puntuación de FWS con el ceño fruncido al máximo, según la evaluación del sujeto y el investigador) empezó a observarse en un

plazo de una semana tras la inyección y alcanzó el efecto máximo durante la segunda semana siguiente a la inyección. La duración del efecto se puede considerar que oscila entre 12 y 16 semanas (ver la Figura 1).

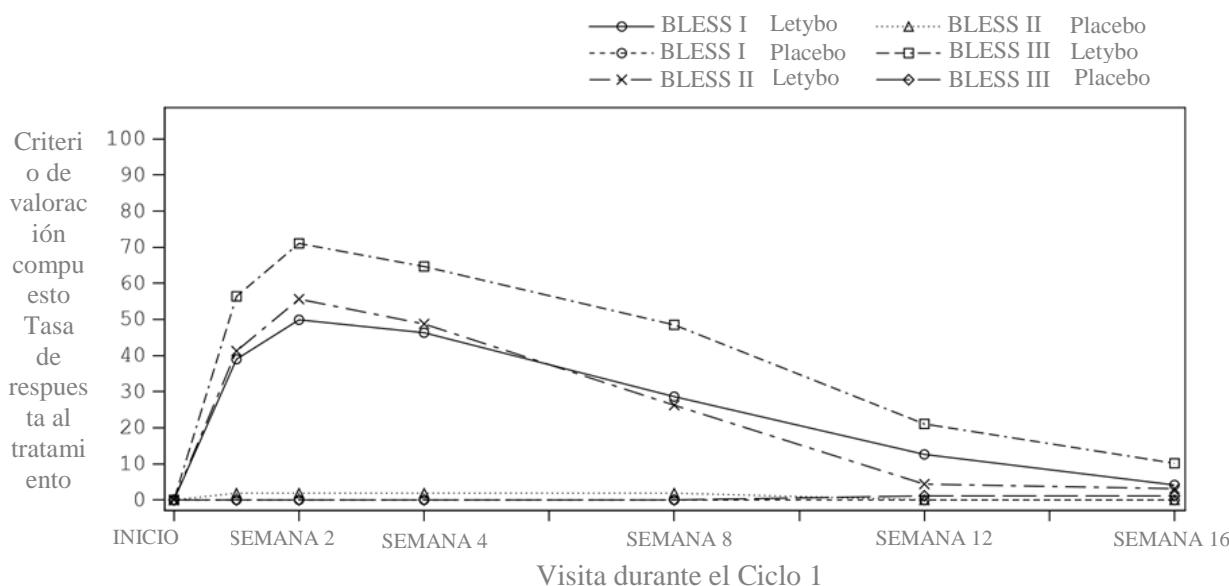


Figura 1 Curso temporal de la tasa de respuesta (requisito de mejoría de ≥ 2 puntos en el FWS según la evaluación tanto del sujeto como del investigador) durante el ciclo 1 para el tratamiento activo frente a placebo en los estudios fundamentales BLESS

Se pudo demostrar que la tasa de respuesta consistente en una reducción de ≥ 1 punto en la puntuación FWS en reposo fue significativamente más elevada desde un punto de vista estadístico en el grupo de Letybo en comparación con el grupo de placebo: Cuatro semanas tras la inyección, los investigadores estimaron que el 63,1 %, el 59,4 % y el 61,3 % de los pacientes tratados con Letybo y el 15,4 %, el 5,7 % y el 9,0 % de los pacientes tratados con placebo habían experimentado una mejoría de ≥ 1 punto en la escala FWS en reposo en los estudios BLESS I, BLESS II y BLESS III, respectivamente (el valor de p de la diferencia entre tratamientos fue $< 0,001$ en todos los estudios).

Los datos de la fase de estudio abierta a dosis repetida a largo plazo confirmaron que las tasas de respuesta tras el segundo, tercer y cuarto tratamientos con Letybo a lo largo del periodo de estudio de un año siguieron siendo elevadas a pesar de que, debido al diseño del estudio, los ciclos de repetición del tratamiento incluían un sesgo en favor de la ausencia de respuesta.

Según la recién desarrollada escala modificada Skindex-16 para evaluar la calidad de vida en relación con las líneas de fruncido, más del 85 % de los pacientes que participaron en los estudios experimentaba un impacto psicológico negativo de moderado a grave debido a sus líneas de fruncido en el inicio, mientras que alrededor del 15 % de los pacientes notificó un impacto leve.

Se observó una clara mejoría del impacto psicológico en los pacientes tratados con Letybo en comparación con el tratamiento con placebo, según la evaluación de la escala modificada Skindex-16 sobre calidad de vida en relación con las líneas de fruncido.

Se registraron resultados cosméticos ampliamente favorables notificados por los pacientes, así como altas tasas de satisfacción con el resultado.

Seguridad

Durante el tratamiento doble ciego en BLESS I, BLESS II y BLESS III, 33 pacientes (el 3,5 %) experimentaron AAET considerados al menos posiblemente relacionados con Letybo y 8 pacientes (el 2,5 %) experimentaron AAET que se consideraron como al menos posiblemente relacionados con el tratamiento con placebo. Durante el tratamiento en fase abierta, 46 pacientes (el 5,4 %) experimentaron AAET considerados como al menos posiblemente relacionados con el tratamiento con Letybo (que incluyó hasta 3 ciclos de tratamiento). Ninguno de estos AA relacionados se consideró grave. Los resultados mostraron coherencia con el estudio de apoyo de fase III HG-11-01 sobre líneas de fruncido.

En BLESS I, BLESS II y BLESS III, se evaluó la formación de anticuerpos antes de cada tratamiento, 4 semanas después de cada tratamiento y en la visita final del estudio. No se detectaron anticuerpos neutralizadores en ningún paciente tras la administración de Letybo.

Datos posteriores a la comercialización

Los datos posteriores a la comercialización, que incluyen datos de un estudio poscomercialización sobre las líneas de fruncido (HG-13-02) con 815 pacientes, están en línea con los datos observados en los estudios clínicos.

Población de edad avanzada

En los estudios BLESS I, BLESS II y BLESS III, en total, 152/1 272 pacientes (el 11,91 %) tenían ≥ 65 años en el momento de la selección. No había pacientes de > 75 años. La tasa de respuesta compuesta en la semana 4 (criterio de valoración principal) de los pacientes que recibieron Letybo fue inferior en los pacientes de ≥ 65 años, con un valor de 46/118 (39,0 %), que en los pacientes de < 65 años, con 450/839 (53,6 %), en los estudios BLESS I, BLESS II y BLESS III combinados. No hubo grandes diferencias en las tasas generales de pacientes con AAET considerados como relacionados con el tratamiento doble ciego con Letybo en los 3 estudios combinados (3,7 % y 1,7 % en pacientes de < 65 años y ≥ 65 años, respectivamente, cuando se tuvieron en cuenta AAET relacionados con la medicación y/o con el procedimiento de inyección).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Letybo en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento de arrugas inducidas por músculos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se prevé que la toxina botulínica tipo A esté presente en sangre periférica a niveles detectables tras la inyección intramuscular de la dosis recomendada de 20 unidades.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis únicas y repetidas con inyecciones intramusculares de BoNT/A-DP semanales o mensuales en ratas mostraron una parálisis del músculo inyectado dependiente de la dosis que conllevó una locomoción reducida y un descenso en el consumo de alimentos, el peso corporal y la creatinina debido a atrofia muscular, que se consideró derivada de la parálisis muscular y la agilidad reducida de los animales. No se observaron otros efectos adversos graves locales o sistémicos de relevancia toxicológica en dosis de hasta 15 U/kg.

En un estudio de desarrollo embriofetal con inyecciones intramusculares diarias de BoNT/A-DP de hasta 8 U/kg desde el día 5 hasta el día 16 de gestación en ratas preñadas, se observó en estas ratas una parálisis muscular dependiente de la dosis que desembocaba en atrofia muscular, reducción del peso corporal y excrementos en la región perineal. Se detectaron retrasos en la osificación fetal y una reducción del peso corporal del feto (≥ 20 %), pero ninguna malformación. Estos efectos se interpretaron como consecuencias derivadas de la toxicidad materna, en línea con la experiencia obtenida con otros productos que contienen toxina botulínica tipo A. No se han evaluado los efectos en el desarrollo peri/posnatal.

En ratas, se han observado problemas de fertilidad en machos y hembras con otros productos que contienen toxina botulínica tipo A a dosis altas.

No se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad, antigenicidad, carcinogenicidad ni fertilidad con BoNT/A-DP.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Albúmina humana
Cloruro de sodio

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir
3 años.

Solución reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura, reconstitución y dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (2 °C - 8 °C)

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de 5 ml (vidrio tipo 1) con tapón (caucho de clorobutilo) y precinto de seguridad (aluminio).

Los envases contienen 1 o 2 viales.

Envase múltiple con 2 envases. Cada uno contiene 1 vial

Envase múltiple con 6 envases. Cada uno contiene 1 vial

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben seguir de forma estricta las instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

La reconstitución se debe realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente con respecto a la asepsia.

Una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio se debe usar como diluyente para la reconstitución de Letybo y debe añadirse a un volumen de 1,25 ml.

La práctica recomendada es reconstituir el contenido del vial y preparar la jeringa sobre toallas de papel revestido con plástico para recoger cualquier vertido. La solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio se introduce en la jeringa y debe inyectarse suavemente en el vial, para evitar la formación de

espuma/burbujas o una agitación vigorosa que podría causar desnaturalización. El vial debe descartarse si el vacío no absorbe el solvente al interior del vial. Una vez reconstituido, Letybo es una solución transparente e incolora libre de partículas. Antes de su uso, debe hacerse una inspección visual del vial para asegurar que el producto esté libre de partículas extrañas.

Letybo no debe usarse si la solución reconstituida tiene una apariencia turbia o contiene partículas.

Se debe desechar cualquier solución inyectable que se haya conservado más de 24 horas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Procedimiento a seguir para la eliminación segura de los viales, las jeringas y los materiales usados

Para la eliminación segura, Letybo sin reconstituir debe reconstituirse en el vial con una pequeña cantidad de agua y, después, esterilizarse con autoclave. Los viales vacíos, viales que contengan restos de la solución, jeringas o vertidos se deben esterilizar con autoclave. Como alternativa, el Letybo restante se puede inactivar con una solución de hidróxido de sodio diluida (0,1 N NaOH) o con una solución de hipoclorito de sodio diluida (0,5 % o 1 % NaOCl).

Tras la inactivación, los viales, jeringas y materiales usados no deben vaciarse y deben desecharse en contenedores apropiados y eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Recomendaciones en caso de que se produjera algún incidente durante la manipulación de toxina botulínica

- Cualquier vertido del producto se debe recoger: con material absorbente impregnado con una solución de hipoclorito de sodio en el caso del polvo, o con material absorbente seco en el caso del producto reconstituido.
- Las superficies contaminadas deben limpiarse con material absorbente impregnado con una solución de hipoclorito de sodio y, a continuación, secarse.
- Si se rompe un vial, proceda de la forma indicada anteriormente recogiendo con cuidado los pedazos de cristal roto y limpiando el producto. Evite hacerse cortes en la piel.
- Si el medicamento entra en contacto con la piel, lave la zona afectada con una solución de hipoclorito de sodio y enjuáguela con abundante agua.
- Si el medicamento entra en contacto con los ojos, lávelos concienzudamente con abundante agua o con una solución oftálmica para lavado de ojos.

Si el medicamento entra en contacto con una herida o piel cortada o lacerada, lávela concienzudamente con abundante agua y tome las medidas médicas adecuadas conforme a la dosis inyectada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Austria
Tel.: (+43) 2262 684 68 - 0
Fax: (+43) 2262 684 68 - 165
Correo electrónico: office@croma.at

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025