

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Boey 1 400 yksikköä injeksiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injeksiopullo sisältää 1 400 yksikköä trenibotuliinitoksiini E:tä, joka on tuotettu *Clostridium botulinum* -soluissa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 0,1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 140 yksikköä trenibotuliinitoksiini E:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injeksiokuiva-aine)

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe, joka voi näyttää myös rikkiäiseltä levyiltä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Boey on tarkoitettu käytettäväksi tilapäisesti silottamaan kohtalaisia tai syviä ryppyjä, joita muodostuu kulmakarvojen väliin otsaa voimakkaasti rypistettäessä (glabellaariuurteet), kun näillä on huomattava psykologinen vaikutus aikuispotilaaseen (ks.kohta 5.1)

4.2 Annostus ja antotapa

Boey-valmistetta saavat antaa vain lääkärit, joilla on glabellaariuurteiden hoitoon ja tarvittavien välineiden käyttöön vaadittava pätevyys ja perehtyneisyys.

Annostus

Koska vaikutus alkaa nopeasti ja kestää lyhyen aikaa, Boey-valmistetta on käytettävä vain satunnaisesti.

Tämän lääkevalmisteen teho ilmaistaan yksikköinä, jotka eivät ole vaihtokelpoisia muiden botuliinitoksiinivalmisteiden tehon ilmaisemiseen käytettyjen yksiköiden kanssa.

Boey-valmisteen uusintahoidon useammin kuin 6 viikon välein ei ole tutkittu, ja hoitovälin määrittäminen on lääkärin päätös.

Useamman kuin kolmen peräkkäisen Boey-injektion tehoa ja turvallisuutta 18 viikkoa ylittävältä ajalta ei ole arvioitu.

Botuliinitoksiini tyyppi A:n antoa alle 30 päivää Boey-valmisteen annon jälkeen ei ole arvioitu (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden hoitoon ei tarvita erityisiä annosmuutoksia.

Pediatriset potilaat

Boey-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Lihakseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja valmistelusta ennen lääkkeen antoa sekä injektiopullojen käsittelystä ja hävittämisestä.

Ohjeet valmistelusta ja käyttökuntoon saattamisesta

Ennen lihakseen annettavaa injektiota kukin Boey-injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 1 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, liuosta, jolloin käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 140 yksikköä/0,1 ml ja glabellaariuurteiden hoitoon käytettävä kokonaishoitoannos on 700 yksikköä 0,5 ml:ssa.

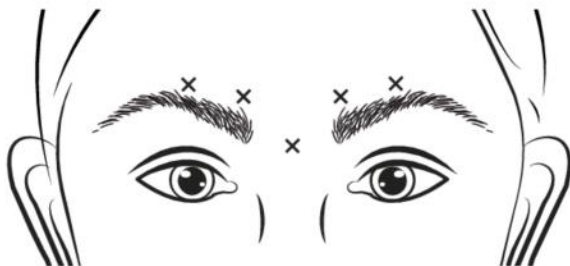
Anto

Injektioi 140 yksikköä (0,1 ml) käyttökuntoon saatettua Boey-valmistetta lihakseen jokaiseen viiteen injektiokohtaan: 2 injektiota kumpaankin corrugator-lihakseen ja 1 injektio procerus-lihakseen 700 yksikön kokonaisannoksena. (ks. kuva 1).

Ptoosikomplikaatioiden vähentämiseksi on toimittava seuraavasti:

- Vältä antamasta injektiota yläluomen kohottajalihaksen (m. levator palpebrae superioris) läheisyyteen, erityisesti potilailla, joilla on suuret kulmakarvojen alasvetäjälihakskompleksit.
- Corrugator-lihakseen annettavat lateraaliset injektiot on annettava vähintään 1 cm luisen supraorbitaaliharjanteen yläpuolelle.
- Varmista, että injektioitava tilavuus/annos on täsmällinen.

Kuva 1. Injektiokohdat glabellaariuurteita hoidettaessa



Ennen Boey-valmisteen uudelleenantoa terveydenhuollon ammattilaisten on varmistettava, että potilaan glabellaariuurteet ovat kohtalaisia tai syviä otsaa voimakkaasti rypistettäessä, sekä vahvistettava, ettei potilaalla ole tiedossa olevia Boey-valmisteseen liittyviä haittavaikutuksia.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, mille tahansa botuliinitoksiinivalmisteelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Yleistyneet lihastoiminnan häiriöt (esim. myasthenia gravis, Eaton-Lambertin oireyhtymä).
- Infektio tai tulehdus suunnitelluissa injektiokohdissa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Boey-valmisteen samanaikaista antoa toisen botuliinitoksiinin kanssa ei ole tutkittu, eikä se ole sallittua (ks. kohta 4.5).

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyysoireet

Botuliinitoksiini-injektion jälkeen voi hyvin harvoin ilmetä anafylaktinen reaktio. Sen varalta on oltava saatavilla adrenaliinia tai muita anafylaksian hoitoon tarvittavia hoitokeinoja.

Toksiinin vaikutuksen leviäminen kauas antokohdasta

Botuliinitoksiinin vaikutuksia voidaan joissakin tapauksissa havaita injektion antokohdan ulkopuolella. Botuliinitoksiinin vaikutusmekanismiin sopivia oireita voivat olla esimerkiksi lihasheikkous, nielemis- ja puhumishäiriöt, aspiraatiopneumonia, hengitysvaikeudet ja hengityslama. Tämän lääkkeen injektointia ei suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut dysfagiaa ja aspiraatiota.

Iatrogeenista botulismia koskevia tapauksia on raportoitu botuliinitoksiinivalmisteiden injektoimisen jälkeen. Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos potilaalla ilmenee botuliinitoksiinin vaikutuksen leviämiseen viittaavia löydöksiä tai oireita, tai jos heillä ilmenee nielemis-, puhumis- tai hengitysvaikeuksia (ks. kohta 4.9).

Olemassa olevat injektiokohdan tilat ja reaktiot

Ennen Boey-valmisteen antoa on tunnettava asiaankuuluvat anatomiset rakenteet sekä mahdolliset aiemmista kirurgisista toimenpiteistä johtuvat anatomiset muutokset.

Boey-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on ptoosi tai jos kohteena oleva lihas on hyvin heikko tai surkastunut. Toistuvien botuliinihoitojen jälkeen on odotettavissa hoidettujen lihasten velttohalvauksen aiheuttamaa lihasatrofiaa

Botuliinitoksiini-injektioiden yhteydessä on esiintynyt paikallista kipua, tulehdusta, parestesiaa, hypoestesiaa, arkuutta, turvotusta/edeemaa, eryteemaa, paikallisia infektioita, verenvuotoa, mustelmia, lämmön tunnetta ja/tai kovettumia. Neulanpiston aiheuttama kipu ja/tai ahdistuneisuus voivat aiheuttaa vasovagaalisia reaktioita, mukaan lukien ohimenevää oireita aiheuttavaa hypotensiota ja pyörtymisen.

Injektoitaessa tätä lääkevalmistetta glabella-alueen lihaksiin on huolehdittava siitä, ettei sitä injisoida verisuoneen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos aiempien botuliinitoksiini-injektioiden yhteydessä on ilmennyt komplikaatioita.

Toistuva anto

Toistuvat trenibotuliinitoksiini E-injektiot voivat lisätä injektioimenpiteisiin liittyvien haittavaikutusten riskiä.

Olemassa olevat neuromuskulaariset häiriöt

Boey-valmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta myös hoidettaessa potilaita, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi tai perifeerisiä neuromuskulaarisia häiriöitä. Potilailla, joilla on hermo-lihasliitoksen häiriöitä (mukaan lukien injektiohetkellä tunnistamattomat häiriöt), voi olla suurentunut riski kliinisesti merkittäviin systeemisiin vaikutuksiin, kuten vaikeisiin nielemishäiriöihin ja hengityksen vaarantumiseen.

Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset potilailla, joita on hoidettu muilla botuliinitoksiinivalmisteilla

Muiden botuliinitoksiinien injektioinnin jälkeen on raportoitu vähentynyttä räpyttelyä, mikä voi johtaa silmien kuivumiseen, sarveiskalvon altistumiseen, pitkittyneisiin epiteelivaurioihin ja sarveiskalvon haavaumiin erityisesti potilailla, joilla on 7. aivohermon häiriöitä. Kaikki epiteelivauriot on hoidettava tehokkaasti. Se voi edellyttää suojaavien silmätippojen tai -voiteen käyttöä, terapeuttisia pehmeitä piilolinsejä tai silmän sulkemista silmälapun tai jonkin muun keinon avulla.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Injektiona annettavalla Boey-valmisteella ei ole tehty muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Muut botuliinineurotoksiinivalmisteet

Botuliinineurotoksiinin eri serotyypin samanaikaisen annon vaikutusta ei tunneta. Neuromuskulaarinen heikkous saattaa pahentua, jos toista botuliinitoksiinia annetaan ennen kuin aiemmin annetun botuliinitoksiinin vaikutukset ovat hävinneet.

Lihasselaksantit

Liiallinen heikkous voi korostua, jos lihasrelaksantia annetaan ennen botuliinitoksiinien, mukaan lukien Boey-valmisteiden, antoa tai sen jälkeen.

Aminoglykosidit ja muut hermo-lihastransmissiota häiritsevät lääkevalmisteet

Boey-valmisteiden vaikutus saattaa voimistua aminoglykosidiantibioottien tai muiden hermo-lihasliitoksen toimintaa häiritsevien lääkevalmisteiden (esim. hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden) vaikutuksesta.

Antikolinergiset lääkevalmisteet

Antikolinergisten lääkevalmisteiden käyttö Boey-valmisteiden annon jälkeen saattaa voimistaa systeemisiä antikolinergisia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Trenibotuliinitoksiini E:n käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläinkokeet eivät ole riittäviä lisääntymistoksisuuden arviointiin (ks. kohta 5.3).

Boey-valmisteiden käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoidossa, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Boey-valmiste ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Boey-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Trenibotuliinitoksiini E:n vaikutuksista ihmisten tai eläinten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Botuliinitoksiini tyyppi A:n on kuitenkin osoitettu heikentävän uros- ja naaraseläinten hedelmällisyyttä vain annoksilla, jotka aiheuttivat voimakkaita farmakologisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Boey-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Silmäluomen ptoosin ja näköhäiriöiden riski on olemassa, ja ne voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lääkkeen haittavaikutuksia olivat yläluomen ptoosi, kulmakarvojen ptoosi ja Mefiston merkki (kulmakarvojen lateraalinen kohoaminen). Näitä reaktioita raportoitiin 0,17 %:lla, 0,13 %:lla ja 0,04 %:lla henkilöistä, jotka saivat 700 yksikköä Boey-valmistetta.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 1. Lääkkeen haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Silmät	Silmäluomen ptoosi	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kulmakarvan ptoosi	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Mefiston merkki (kulmakarvojen lateraalinen kohoaminen)	Harvinainen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet eivät välttämättä ilmene heti injektion antamisen jälkeen. Liian suuret annokset voivat aiheuttaa paikallisia tai kaukana antopaikasta olevia, yleistyneitä ja voimakkaita neuromuskulaarisen halvauksen oireita.

Tapaturmaisen injektion tai valmisteen nielemisen yhteydessä tai epäiltäessä yliannostusta tai toksiinin leviämistä, potilasta on seurattava lääketieteellisesti useiden viikkojen ajan etenevien systeemisen lihasheikkouden tai -halvauksen löydösten ja oireiden varalta. Löydökset ja oireet voivat ilmetä injektiokohdassa tai kauempana siitä, ja niitä voivat olla esimerkiksi ptoosi, kaksoiskuvat, nielemishäiriö, puhumishäiriö, yleistynyt heikkous tai hengitysvajaus. Näiden potilaiden kohdalla on harkittava lääketieteellistä jatkoarviointia, ja asianmukainen hoito, mukaan lukien mahdollinen sairaalahoido, on aloitettava välittömästi.

Jos vaikutus kohdistuu suunielun ja ruokatorven lihaksiin, voi esiintyä aspiraatiota, mikä voi johtaa aspiraatiopneumonian kehittymiseen. Jos hengityslihakset lamaantuvat tai heikentyvät liikaa, intubaatio ja hengityksen avustaminen voivat olla tarpeen potilaan toipumiseen saakka. Tukihoito voi edellyttää henkitorviavannetta ja/tai pitkäkestoista mekaanista ventilaatiota muun yleisen tukihoidon lisäksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lihasrelaksantit, muut perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, ATC-koodi: ei vielä määriteltä

Vaikutusmekanismi

Trenibotuliinitoksiini E vaikuttaa estämällä hermo-lihastransmissiota. Lihakseen annetun injektion jälkeen toksiini sitoutuu nopeasti motorisille hermopäätteille spesifisiin solukalvon pinnan reseptoreihin. Sitoutumisten jälkeen toksiini kulkeutuu plasmamembraanin läpi reseptorivälitteisen endosytoosin avulla, ja proteolyttinen kevytketju vapautuu sitten sytosoliin, jossa se toimii pilkkomalla presynaptisen SNAP-25-proteiinin, joka osallistuu asetyylikoliini-välittäjäaineen vapautumiseen tarvittavaan vesikkelien kiinnittymiseen ja fuusioon. Häiritsemällä SNAP-25-proteiinia, toksiini estää asetyylikoliinin vapautumisen hermopäätteistä, mikä johtaa osittaiseen kemialliseen denervatioon ja paikallisen lihasaktiivisuuden vähenemiseen.

Boey-valmisteen kliiniset vaikutukset alkavat 8 tunnin kuluttua injektioista ja huippu saavutetaan noin päivänä 7 injektion jälkeen. Palautuminen tapahtuu tyypillisesti 2-3 viikon kuluessa, kun ensisijaiset hermopäätteet toipuvat.

Vaiheen 1 kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa kaikkiaan 90 tutkittavalle, joilla oli kohtalaisia tai syviä glabellaariuurteita, annettiin peräkkäin 700 yksikköä Boey-valmistetta tai lumelääkettä päivänä 1 ja sen jälkeen botuliinitoksiini A:ta 20 Allergan-yksikköä (yksiköt ovat toksiinikohtaisia) päivänä 30. Farmakodynaaminen vaikutus, joka arvioitiin Facial Wrinkle Scale (FWS) -asteikolla, oli hoitoryhmien välillä samankaltainen riippumatta siitä, saiko tutkittava aluksi Boey-valmistetta vai lumelääkettä.

Immunogeenisuus

Viidessä glabellaariuurteita koskeneessa tutkimuksessa 2 104:n Boey-valmistetta saaneen tutkittavan näytteistä analysoitiin vasta-aineet. Boey-hoitoa saaneista tutkittavista, jotka saivat hoitoa kerran tai useampia kertoja (enintään kolme hoitokertaa), yhdelle (< 0,1 %) kehittyi sitovia vasta-aineita. Kyseinen tutkittava sai kolme 700 yksikön Boey-hoitoa 6 viikon välein, eikä hänellä todettu neutraloivia vasta-aineita. Tällä tutkittavalla ei todettu ristireaktiivisuutta botuliinitoksiini tyyppi A:lle. Kaikissa tutkimuksissa yhdellekään tutkittavalle (0 %) ei kehittynyt neutraloivia vasta-aineita. Lääkevasta-aineita (ADA) todettiin yleisesti ottaen hyvin harvoin. Näyttöä lääkevasta-aineiden vaikutuksesta turvallisuuteen tai tehoon ei havaittu, ja ristireaktiivisuuden riski botuliinitoksiini tyyppi A:lle on matala. Tietoa on kuitenkin edelleen niukasti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yhteensä 725 aikuista tutkittavaa, joilla oli kohtalaisia tai syviä corrugator- ja/tai procerus-lihashen aktiivisuuteen liittyviä ja tutkittavien psyykkiseen hyvinvointiin vaikuttavia glabellaariuurteita, osallistui kahteen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun ja tutkimusasetelmaltaan identtiseen monikeskustutkimukseen (N = 498, tutkimus M21-500; N = 227, tutkimus M21-508). Aikuiset tutkittavat otettiin mukaan tutkimukseen lähtötilanteen päivänä 1 (tunti 0). Tutkittavat soveltuivat saamaan Boey-hoitoa päivän 43 käynnillä, mikäli he täyttivät uusintahoidon soveltuvuusstandardit, mukaan lukien kohtalaiset tai syvät glabellaariuurteet otsaa voimakkaasti rypistettäessä.

Suurin osa näihin kahteen tutkimukseen osallistuneista tutkittavista oli naisia. Mukana oli kaikkien rotujen (valkoihoiset, tummaihoiset, aasialaiset ja muut) ja etnisten taustojen (hispaniset ja ei-hispaniset) edustajia. Tutkittavat olivat 20–81-vuotiaita, ja heidän keski-ikänsä oli 46 vuotta.

Ensisijainen tehon mittari arvioitaessa glabellaariurteiden vaikeusastetta otsaa voimakkaasti rypistettäessä oli neliportainen Facial Wrinkle Scale (FWS) -asteikko (0 = ei lainkaan, 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = syvä), jota käyttivät sekä tutkija että tutkittava. Tutkijan ja tutkittavan arviot tehtiin toisistaan riippumatta.

Yhdistetty ensisijainen tehomuuttaja (hoitovasteen saavuttaneiden osuus) määritettiin niiden tutkittavien prosenttiosuudeksi, joilla glabellaariurteiden vaikeusaste otsaa voimakkaasti rypistettäessä oli lievittynyt ≥ 2 asteella lähtötilanteesta päivänä 7 tutkijan ja tutkittavan erillisten FWS-arvioiden perusteella.

Molemmat yhdistetyt ensisijaiset tehomuuttajat osoittivat tilastollisesti merkitseviä paranemia Boey-ryhmässä verrattuna lumeryhmään molemmissa tutkimuksissa M21-500 ja M21-508, mukaan lukien kaikki satunnaistetut potilaat, joiden lähtötason FLO-11 kokonaismuunnettu pistemäärä oli ≤ 50 . Tulokset on esitetty alla (taulukko 2).

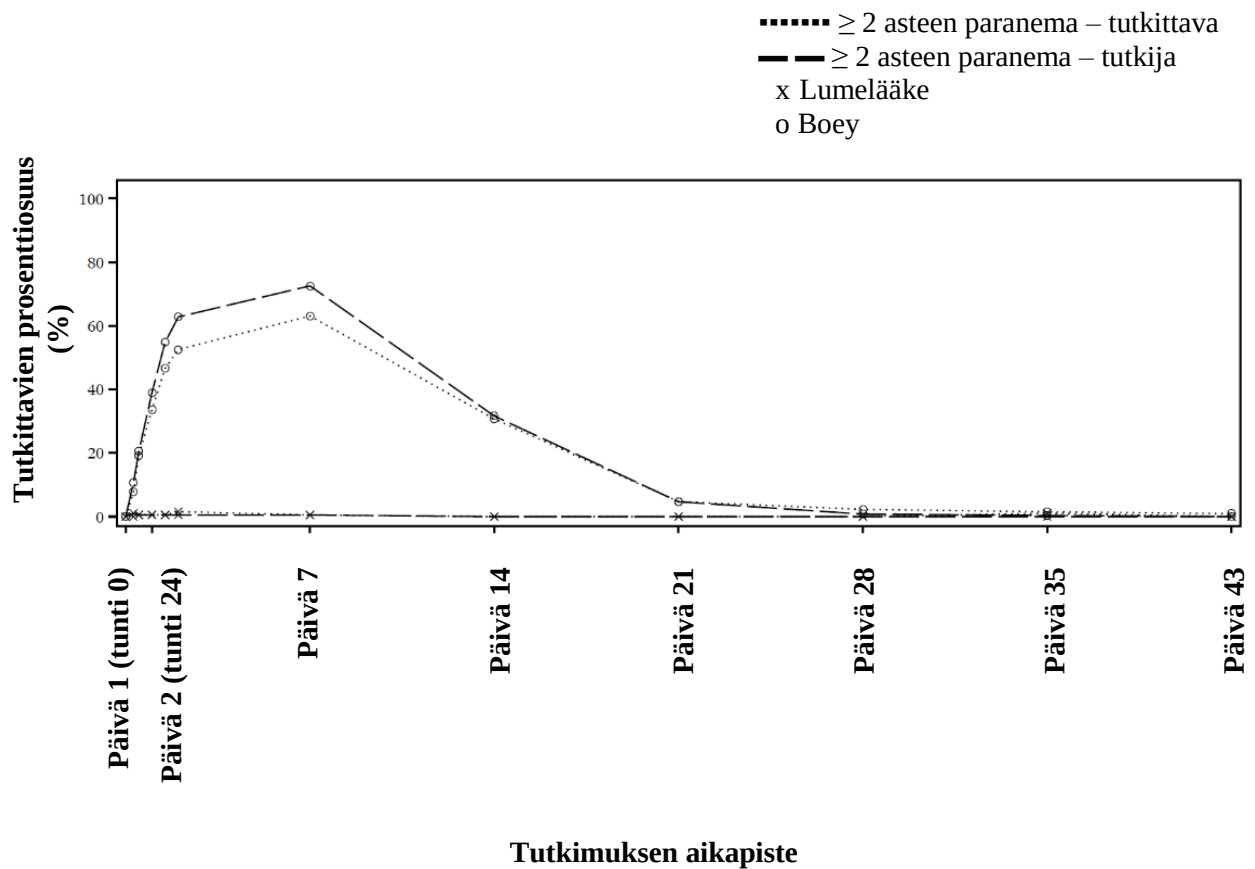
Taulukko 2. Yhdistetyt ensisijaiset tehon päätetapahtumat: Tutkijan ja tutkittavan arvioima glabellaariurteiden vaikeusaste otsaa voimakkaasti rypistettäessä – hoitovasteen saavuttaneiden osuudet (% tutkittavista, jotka saavuttivat ≥ 2 asteen paraneman lähtötilanteesta päivänä 7)

	Tutkimus M21-500		Tutkimus M21-508	
	Boey 700 yksikköä n (%) 95 % lv	Lumelääke n (%) 95 % lv	Boey 700 yksikköä n (%) 95 % lv	Lumelääke n (%) 95 % lv
ITT-populaatio, jolla lähtö- tilanteen FLO-11 kokonais- muunnettu pistemäärä ≤ 50	(N = 368)	(N = 130)	(N = 164)	(N = 63)
Tutkijan arvio	265 (72,1 %)* (67,5 %; 76,7 %)	1 (0,8 %) (0,0 %; 4,2 %)	121 (73,6 %)* (66,8 %; 80,4 %)	0 (0 %) (0,0 %; 5,7 %)
Tutkittavan arvio	224 (61,0 %)* (55,9 %; 66,0 %)	1 (0,8 %) (0,0 %; 4,2 %)	111 (67,9 %)* (60,7 %; 75,0 %)	0 (0 %) (0,0 %; 5,7 %)

*p < 0,0001 (Boey vs. lumelääke)

Kuvassa 2 esitetään niiden tutkittavien prosenttiosuudet, jotka saavuttivat ≥ 2 asteen paraneman lähtötilanteesta ajan kuluessa. Glabellaariurteiden lievittyminen alkoi muutamien tuntien kuluessa injektion jälkeen. Vaikutuksen huippu havaittiin päivänä 7 ja hoitovasteen kesto oli 2–3 viikkoa Boey-injektion jälkeen.

Kuva 2. FWS-asteikolla ≥ 2 asteen paranema otsaa voimakkaasti rypistettäessä muodostuvien glabellariuurteiden vaikeusasteessa ajan kuluessa lähtötilanteeseen verrattuna tutkittavan ja tutkijan arvioiden mukaan (kaksoissokkoutettu vaihe) (tutkimukset M21-500 ja M21-508)



Tutkimuksissa M21-500 ja M21-508 useimmat tutkittavat (724/725) olivat alle 80-vuotiaita. Tässä ikäryhmässä hoitovasteen saavuttaneiden tutkittavien osuus oli tutkijan arvion perusteella 72,7 % (386/531) Boey-ryhmässä ja 0,5 % (1/193) lumeryhmässä.

Tutkimuksissa M21-500 ja M21-508 toissijaisina tehomuuttujina arvioitiin psykologista vaikutusta, ≥ 1 asteen paranemista glabellaariuurteiden vaikeusasteessa, yleistä tyytyväisyyttä hoitoon sekä tyytyväisyyttä luonnolliseen ulkonäköön. 11-kohtaisessa Facial Line Outcomes (FLO-11) -kyselyssä arvioitiin ulkonäköön liittyviä glabellaariuurteiden psykologisia vaikutuksia, kuten sitä, kuinka paljon glabellaariuurteet häiritsivät tutkittavaa, näyttikö tutkittava vanhemmalta kuin halusi, tunsiko tutkittava itsensä epäviehättäväksi, näyttikö tutkittava ikäistään vanhemmalta, vähemmän viehättävältä, väsyneeltä, stressaantuneelta tai vihaiselta, näyttikö iho vähemmän sileältä, sekä oliko tutkittava tyytyväinen kasvojensa ulkonäköön.

FLO-11-kokonaispistemäärän perusteella 66,6 % tutkimuksen M21-500 tutkittavista ja 61,9 % tutkimuksen M21-508 tutkittavista raportoi parantumista ulkonäköön liittyvissä psykologisissa vaikutuksissa Boey-hoidon jälkeen päivänä 7 verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin, joista parantumista raportoi 8,5 % ja 7,9 %, kun vaste määritettiin ≥ 20 pisteen muutokseksi lähtötilanteesta ($p < 0,0001$ molemmissa tutkimuksissa).

Facial Lines Satisfaction Questionnaire (FLSQ) -kyselyssä yleiseen hoidon tehoon liittyvän tyytyväisyyden (kohta 5) suhteen useampi tutkimuksissa M21-500 ja M21-508 ollut tutkittava (58,7 % ja 68,5 %) raportoi olevansa *enimmäkseen tyytyväinen* tai *erittäin tyytyväinen* Boey-hoitoon verrattuna lumeryhmän tutkittaviin (16,2 % ja 9,9 %) tunnin 24 kohdalla ($p < 0,0001$ molemmissa tutkimuksissa).

Luonnollisen ulkonäön saavuttamiseen liittyvän tyytyväisyyden (FLSQ:n kohta 4) osalta useampi tutkimuksessa M21-500 ja M21-508 ollut tutkittava (77,7 % ja 86,0 %) raportoi olevansa *enimmäkseen tyytyväinen* tai *erittäin tyytyväinen* Boey-hoitoon verrattuna lumeryhmän tutkittaviin (7,7 % ja 7,9 %) päivän 7 kohdalla ($p < 0,0001$ molemmissa tutkimuksissa).

Boey vähensi glabellaariuurteiden vaikeusastetta myös levossa. Tutkimusten M21-500 ja M21-508 lähtötilanteessa 53,0 %:lla tutkittavista oli kohtalaisia tai syviä glabellaariuurteita levossa tutkittavien arvion perusteella ja 49,4 %:lla tutkijan arvion perusteella. Näistä, Boey-hoitoa saaneista tutkittavista, 64,6 % saavutti hoitovasteen levossa (ei lainkaan uurteita tai lieviä uurteita) päivänä 7 tutkittavien arvion perusteella ja 63,2 % tutkijan arvion perusteella, verrattuna 8,1 %:iin ja 10,0 %:iin lumelääkettä saaneista tutkittavista.

Glabellaariuurteiden lievittymisen vasteprosentti oli samankaltainen kaikissa hoitosykleissä.

Boey-valmistetta koskevat vaiheen 3 kliiniset tiedot yli 65-vuotiaista potilaista ovat rajalliset. Vain 7 % (38/532) tutkittavista oli ≥ 65 -vuotiaita ja hoitovasteprosentit 7. päivänä olivat tässä populaatiossa alhaisemmat (58 % tutkijan arvion mukaan ja 37 % tutkittavan arvion mukaan).

5.2 Farmakokinetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Tällä hetkellä käytettävissä olevilla analyysitekniikoilla trenibotuliinitoksiini E:tä ei voida havaita ääreisveressä suositellulla annoksella lihakseen annetun injektion jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuutta ja mutageenisuutta ei ole arvioitu eläimillä tehdyissä tutkimuksissa. Ei-kliiniset toksikologiset tiedot eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille akuuttien ja kroonisten tutkimusten tulosten perusteella. Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin kertahengitystilavuuden pienenemistä ja minuuttitilavuuden kasvua suprakliinisillä annoksilla. Tavanomaisia kehitys- ja lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty Boey-valmisteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trehaloosidihydraatti
Poloksameeri 188
L-metioniini
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä injektiopullon alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I lasia oleva injektiopullo, jossa on tulppa (klorobutylikumia) ja sinetti (alumiinia).

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet käyttökuntoon saattamisesta

Boey-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen saa käyttää ainoastaan steriiliä, säilytysaineetonta 0,9 % natriumkloridi-injektioneste, liuosta. Vedä ruiskuun sopiva määrä laimenninta (ks. taulukko 3).

Taulukko 3 Laimennustaulukko

Lisättävä laimennin (natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos)	Saatava annos (yksikköä per 0,1 ml)
1 ml	140

Anna alipaineen vetää natriumkloridiliuos ruiskusta injektiopulloon siten, että liuos valuu hitaasti ja rauhallisesti injektiopullon seinämää pitkin. Hävitä injektiopullo, jos havaitset merkkejä alipaineen menetyksestä (eli jos laimennin ei siirry injektiopulloon, kun neula työnnetään tulpan läpi). Käyttökuntoon saatettu Boey on kirkas ja väritön tai kellertävä liuos. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä sen varmistamiseksi, että se on kirkasta eikä sisällä hiukkasia. Käyttökuntoon saatettua Boey-valmistetta ei saa injektoida, jos siinä on näkyviä hiukkasia.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Ohjeet injektioruiskun valmistelusta

Jotta huomioidaan ilmakuplien poistosta ja ruiskun/neulan esitäytöstä aiheutuva hävikki, on ruiskuun vedettävä riittävä määrä käyttökuntoon saatettua liuosta, jotta saadaan tilavuudeltaan 0,5 ml:n annos .

- Vedä steriiliin ruiskuun yli 0,5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta ja poista mahdolliset ilmakuplat.
- Irrota valmisteen ottamiseen käytetty neula. Kiinnitä injektion antamiseen sopivan kokoinen neula, ja esitäytä se.

Ohjeet injektiopullojen, ruiskujen ja käytettyjen materiaalien turallisesta hävittämisestä

Kaikki injektiopullot (myös vanhentuneet), ruiskut ja muut vaikuttavan aineen kanssa suoraan kosketuksissa olleet materiaalit on hävitettävä lääkejätteenä. Mikäli toksiinin inaktivointi on tarpeen (esim. roiskeet), suositellaan käytettäväksi vähintään 0,7 % natriumhypokloriittiliuosta (NaClO) tai vähintään 10 % (v/v) valkaisuaineliuosta 10 minuutin ajan ennen hävittämistä lääkejätteenä.

Suosittelut toimenpiteet botuliinitoksiinin käsittelyyn liittyvissä vahinkotilanteissa

Jos valmistetta käsiteltäessä tapahtuu vahinko, joko sen ollessa jauhemaisessa tai käyttökuntoon saatetussa muodossa, on ryhdyttävä välittömästi seuraaviin toimenpiteisiin.

- Kaikki roiskeet on pyyhittävä: jauhemuodossa oleva valmiste imukykyisellä materiaalilla, joka on kostutettu natriumhypokloriittiliuoksella, ja käyttökuntoon saatettu valmiste kuivalla imukykyisellä materiaalilla.
- Kontaminoituneet pinnat on puhdistettava natriumhypokloriittiliuoksella kostutetulla imukykyisellä materiaalilla ja kuivattava tämän jälkeen.
- Jos injektiopullo rikkoutuu, toimi edellä kuvatulla tavalla, kerää lasinsirut varovasti välttämällä ihon rikkoutumista ja pyyhi valmiste pois.
- Jos valmistetta roiskuu iholle, pese alue natriumhypokloriittiliuoksella ja huuhtelee sitten perusteellisesti runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta joutuu silmiin, huuhtelee silmät perusteellisesti runsaalla vedellä tai silmähuuhteluliuoksella.
- Jos käyttäjä loukkaa itsensä (viilto- tai pistohaava), toimi edellä kuvatulla tavalla ja ryhdy asianmukaisiin lääketieteellisiin toimenpiteisiin injektoitu annos huomioon ottaen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2044/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Allergan Sales, LLC
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen Am Rhein, Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Boey 1 400 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
trenibotuliinitoksiini E

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 1 400 yksikköä trenibotuliinitoksiini E:tä.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 0,1 ml liuosta sisältää 140 yksikköä trenibotuliinitoksiini E:tä.
Yksiköt eivät ole vaihtokelpoisia muiden botuliinitoksiinivalmisteiden kanssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: trehaloosidihydraatti, poloksameeri 188, L-metioniini, L-histidiini,
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, natriumkloridi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Avaa tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2044/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Boey 1 400 yksikköä injektiokuiva-aine
trenibotuliinitoksiini E
i.m. käyttökuntoon saattamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 400 yksikköä

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Boey 1 400 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten trenibotuliinitoksiini E

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Boey on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Boey-valmistetta
3. Miten Boey-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Boey-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Boey on ja mihin sitä käytetään

Boey-valmisteen vaikuttava aine on trenibotuliinitoksiini E.

Se kuuluu lihasrelaksanteina toimivien lääkkeiden ryhmään. Se estää väliaikaisesti injektiokohdan lähellä olevia lihaksia liikkumasta.

Boey-valmistetta käytetään tilapäisesti silottamaan pystysuuntaisia ryppyjä, joita muodostuu kulmakarvojen väliin otsaa voimakkaasti rypistettäessä (glabellaariuurteet) aikuisilla, kun näillä rypyillä on merkittävä psykologinen vaikutus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Boey-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Boey-valmistetta

- jos olet allerginen trenibotuliinitoksiini E:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on mikä tahansa lihaksiin vaikuttava pitkäaikaissairaus, kuten myasthenia gravis tai Eaton-Lambertin oireyhtymä
- jos sinulla on punoitusta tai turvotusta (tulehdus) tai infektio alueella/alueilla, joihin lääke on tarkoitettu injektoida.

Varoitukset ja varotoimet

Lääkärisi ei saa antaa sinulle Boey-valmistetta yhdessä toisen botuliinitoksiinin kanssa. Näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Boey-valmistetta, jos

- olet saanut aiemmin haittavaikutuksen mistä tahansa botuliinitoksiinivalmisteesta
- sinulle on tehty kasvojen kirurgisia toimenpiteitä tai sinulla on vaurioita kasvoissa

- olet lähiaikoina menossa kasvojen alueen leikkaukseen
- lihakset, joihin injektio on tarkoitus antaa, ovat heikkoja
- toinen tai molemmat silmäluomesi roikkuvat (ptoosi)
- sinulla on tiettyjä hermostoon vaikuttavia sairauksia (kuten amyotrofinen lateraaliskleroosi tai motorinen neuropatia)
- sinulla on aiemmin ollut nielemisvaikeuksia (dysfagia)
- sinulla on aiemmin ollut tahatonta ruoan tai nesteen joutumista hengitysteihin (aspiraatio).

Injektiokohdan reaktiot: Boey-valmisteen annon jälkeen voi esiintyä injektiokohdan reaktioita, joita ovat esimerkiksi:

- kipu/epämukavuuden tunne
- heikentynyt tunto kosketukselle, kivulle tai kuumalle ja kylmälle
- tunnottomuus, pistely, puutuminen
- turvotus/tulehdus
- infektio
- punoitus
- mustelma
- verenvuoto
- kutina
- lämmön tunne
- kovettuma kohdassa, jossa neula työnnettiin ihoon.

Mitä enemmän hoitoja saat, sitä suurempi on riskisi saada jokin edellä mainituista oireista.

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista Boey-valmisteen annon jälkeen:

- **Allerginen reaktio:** allerginen reaktio on elimistön reaktio lääkkeeseen. Se voi aiheuttaa oireita, kuten nokkosihottumaa, ihottumaa tai kuumetta. **Ota välittömästi yhteys lääkäriin,** jos sinulla esiintyy mitä tahansa alla luetelluista oireista, sillä ne voivat olla vaikean allergisen reaktion merkkejä.
 - hengitys-, nielemis- tai puhumisvaikeudet
 - turvotus, mukaan lukien kasvojen tai nielun turvotus
 - hengityksen vinkuminen (hengittäessä kuuluva viheltävä ääni)
 - huimaus tai pyörrytys
 - hengenahdistus.
- **Toksiinin vaikutuksen leviäminen kauas antokohdasta:** joskus botuliinitoksiinin vaikutukset voivat levitä injektioalueelta muualle elimistöön. **Ota välittömästi yhteys lääkäriin,** jos sinulla esiintyy mitä tahansa alla luetelluista oireista.
 - lihasheikkous
 - hengitys-, nielemis- tai puhumisvaikeudet
 - ruoan tai juoman tahaton joutuminen hengitysteihin.
- **Räpyttelyn väheneminen** toisessa silmässä tai molemmissa silmissä, mikä voi johtaa **silmän ulomman kerroksen kuivumiseen ja vaurioitumiseen.**

Lapset ja nuoret

Boey-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Boey

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, kuten seuraavia:

- muut botuliinitoksiineja sisältävät lääkkeet
- lihasrelaksantit (lihasjännitystä vähentäviä lääkkeitä)
- aminoglykosidiantibiootit (infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai muut lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa siihen miten hermot kommunikoivat lihasten kanssa
- antikolinergit (lihasvoimaa vähentäviä lääkkeitä).

Kysy neuvoa lääkäriltä ennen minkään uuden lääkkeen ottamista.

Raskaus ja imetys

Boey-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Kerro lääkärille, jos olet raskaana ennen hoitoa, suunnittelet lapsen hankkimista tai tulet raskaaksi hoidon jälkeen. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, voitko jatkaa hoitoa.

Ei tiedetä erittykö Boey rintamaitoon. Imetystä ei suositella Boey-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Boey-valmisteella on vähäinen vaikutus kykyyn ajaa ja käyttää koneita. Jos silmäluomesi roikkuvat tai sinulla esiintyy näköongelmia Boey-valmisteen käytön jälkeen, älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin oireet ovat hävinneet. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Boey sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Boey-valmistetta annetaan

Boey-valmistetta saavat antaa vain lääkärit, joilla on tähän hoitoon ja tarvittavien välineiden käyttöön vaadittava pätevyys ja perehtyneisyys.

Boey annetaan injektiona lihaksiin (lihaksensisäisesti) suoraan hoidettavalle alueelle kulmakarvojen yläpuolelle ja väliin. Tavanomainen annos on yhteensä 700 yksikköä. Sinulle injektoidaan 140 yksikköä Boey-valmistetta jokaiseen viiteen eri injektiokohtaan (glabellaariuurteisiin).

Boey-valmiste saattaa alkaa vaikuttaa nopeasti 8 tunnin kuluttua injektioista, ja täysi vaikutus saavutetaan päivään 7 mennessä injektion jälkeen ja vaikutuksen kesto on lyhyt (2-3 viikkoa). Boey-valmistetta tulee käyttää satunnaisesti.

Lääkäri päättää, milloin voit saada lisää injektioita tarkistettuaan glabellaariuurteesi ja varmistuttuaan siitä, etteivät aiemmat Boey-valmisteella annetut hoidot ole aiheuttaneet sinulle haittavaikutuksia.

Jos saat enemmän Boey-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset oireita, jotka saattavat viitata Boey-valmisteen yliannostukseen. Tällaiset oireet saattavat ilmentyä vasta useita päiviä injektion jälkeen, ja niitä ovat esimerkiksi:

- lihasheikkous. Tätä voi esiintyä injektiokohdan lähellä tai kauempana siitä.
- hengitys-, nielemis- tai puhumisvaikeudet. Nämä voivat johtua siitä, ettei lihas pysty liikkumaan (lihashalvaus).
- ruoan tai juoman joutuminen vahingossa keuhkoihin, koska lihakset eivät pysty liikkumaan. Tämä voi aiheuttaa keuhkojen infektion (aspiraatiokeuhkokuume). Tällainen keuhkokuume voi aiheuttaa yskimistä, hengitysvaikeuksia, rintakipua ja/tai sekavuutta.
- silmäluomien roikkuminen
- kahtena näkeminen (yhden esineen näkeminen kahtena)
- kehon yleinen heikkous.

Jos nielet Boey-valmistetta tai sitä injektoidaan sinuun vahingossa, ota yhteys lääkäriin. Hän saattaa haluta seurata vointiasi tiiviisti useiden päivien ajan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kliinisissä tutkimuksissa todetut Boey-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset on lueteltu alla.

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- silmäluomen roikkuminen (ptoosi)
- kulmakarvan roikkuminen (ptoosi).

Harvinainen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

- kulmakarvan ulkoreunan kohoaminen (Mefiston merkki).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Boey-valmisteen säilyttäminen

Lääkäri vastaa tämän lääkkeen säilyttämisestä ja käyttämättä jääneen valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun kuiva-aine on sekoitettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, liuokseen, lääke on käytettävä välittömästi. Sitä voidaan kuitenkin säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tunnin ajan.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä näkyviä hiukkasia.

Tämä lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Boey sisältää

- Vaikuttava aine on trenibotuliinitoksiini E. Yksi injektiopullo sisältää 1 400 yksikköä trenibotuliinitoksiini E:tä.
- Muut aineet ovat trehaloosidihydraatti, poloksameeri 188, L-metioniini, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, natriumkloridi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Boey on injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine). Se on valkoinen jauhe tai rikkinäinen levy, joka toimitetaan kirkkaasta lasista valmistetussa pakkauksessa (injektiopullossa).

Yksi pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanti

Valmistaja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen Am Rhein, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteen antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

France

Portugal

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion <pistekirjoitusmuodossa>, <isotekstisenä> tai <äänimuodossa>, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla:
<https://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Boey-valmisteen tehoa kuvaavat yksiköt eivät ole vaihtokelpoisia muiden botuliinitoksiinivalmisteiden kanssa.

Valmistelu, käyttökuntoon saattaminen ja käsittely

Boey-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen saa käyttää ainoastaan steriiliä, säilytysaineetonta 0,9 % natriumkloridi-injektioneste, liuosta. Vedä ruiskuun sopiva määrä laimenninta (ks. alla oleva taulukko).

Laimennustaulukko

Lisättävä laimennin (natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos)	Saatava annos (yksikköä per 0,1 ml)
1 ml	140

Anna alipaineen vetää natriumkloridiliuos ruiskusta injektiopulloon siten, että liuos valuu hitaasti ja rauhallisesti injektiopullon seinämää pitkin. Hävitä injektiopullo, jos havaitset merkkejä alipaineen menetyksestä (eli jos laimennin ei siirry injektiopulloon, kun neula työnnetään tulpan läpi). Käyttökuntoon saatettu Boey on kirkas ja väritön tai kellertävä liuos. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä sen varmistamiseksi, että se on kirkasta eikä sisällä hiukkasia. Käyttökuntoon saatettua Boey-valmistetta ei saa injektoida, jos siinä on näkyviä hiukkasia.

Jotta huomioidaan ilmakuplien poistosta ja ruiskun/neulan esitäytöstä aiheutuva hävikki, on ruiskuun vedettävä riittävä määrä käyttökuntoon saatettua liuosta, jotta saadaan tilavuudeltaan 0,5 ml:n annos.

- Vedä steriiliin ruiskuun yli 0,5 ml käyttökuntoon saatettua liuosta ja poista mahdolliset ilmakuplat.
- Irrota valmisteeseen ottamiseen käytetty neula. Kiinnitä injektion antamiseen sopivan kokoinen neula, ja esitäytä se.

Säilytä käyttökuntoon saatettu Boey-valmiste jääkaapissa (2 °C – 8 °C) ja anna se 24 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Anto

Injektoi 140 yksikköä (0,1 ml) käyttökuntoon saatettua Boey-valmistetta lihakseen jokaiseen viiteen injektiokohtaan: 2 injektiota kumpaankin corrugator-lihakseen ja 1 injektio procerus-lihakseen 700 yksikön kokonaisannoksena.

Yliannostus

Yliannostuksen oireet eivät välttämättä ilmene heti injektion antamisen jälkeen. Liian suuret annokset voivat aiheuttaa paikallisia tai kaukana antopaikasta olevia, yleistyneitä ja voimakkaita neuromuskulaarisen halvauksen oireita.

Tapaturmaisen injektion tai valmisteiden nielemisen yhteydessä tai epäiltäessä yliannostusta tai toksisiin leviämistä, potilasta on seurattava lääketieteellisesti useiden viikkojen ajan etenevien systeemisen lihasheikkouden tai -halvauksen löydösten ja oireiden varalta. Löydökset ja oireet voivat ilmetä injektiokohdassa tai kauempana siitä, ja niitä voivat olla esimerkiksi ptoosi, kaksoiskuvat, nielemishäiriö, puhumishäiriö, yleistynyt heikkous tai hengitysvajaus.

Näiden potilaiden kohdalla on harkittava lääketieteellistä jatkoarviointia, ja asianmukainen hoito, mukaan lukien mahdollinen sairaalahoito, on aloitettava välittömästi.

Jos vaikutus kohdistuu suunielun ja ruokatorven lihaksiin, voi esiintyä aspiraatiota, mikä voi johtaa aspiraatiopneumonian kehittymiseen. Jos hengityslihakset lamaantuvat tai heikentyvät liikaa, intubaatio ja hengityksen avustaminen voivat olla tarpeen potilaan toipumiseen saakka. Tukihoito voi edellyttää henkitorviavannetta ja/tai pitkäkestoista mekaanista ventilaatiota muun yleisen tukihoidon lisäksi.

Ohjeet injektiopullojen, ruiskujen ja käytettyjen materiaalien turvallisesta hävittämisestä

Kaikki injektiopullot (myös vanhentuneet), ruiskut ja/tai muut vaikuttavan aineen kanssa suoraan kosketuksissa olleet materiaalit on hävitettävä lääkejätteenä. Mikäli toksisiin inaktivointi on tarpeen (esim. roiskeet), suositellaan käytettäväksi vähintään 0,7 % natriumhypokloriittiliuosta (NaClO) tai vähintään 10 % (v/v) valkaisuaineliuosta 10 minuutin ajan ennen hävittämistä lääkejätteenä.

Suosittelut toimenpiteet botuliinitoksiinin käsittelyyn liittyvissä vahinkotilanteissa

Jos valmistetta käsiteltäessä tapahtuu vahinko, joko sen ollessa jauhemaisessa tai käyttökuntoon saatetussa muodossa, on ryhdyttävä välittömästi seuraaviin toimenpiteisiin.

- Kaikki roiskeet on pyyhittävä: jauhemuodossa oleva valmiste imukykyisellä materiaalilla, joka on kostutettu natriumhypokloriittiliuoksella, ja käyttökuntoon saatettu valmiste kuivalla imukykyisellä materiaalilla.
- Kontaminoituneet pinnat on puhdistettava natriumhypokloriittiliuoksella kostutetulla imukykyisellä materiaalilla ja kuivattava tämän jälkeen.
- Jos injektiopullo rikkoutuu, toimi edellä kuvatulla tavalla, kerää lasinsirut varovasti välttämällä ihon rikkoutumista ja pyyhi valmiste pois.
- Jos valmistetta roiskuu iholle, pese alue natriumhypokloriittiliuoksella ja huuhtelee sitten perusteellisesti runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta joutuu silmiin, huuhtelee silmät perusteellisesti runsaalla vedellä tai silmähuuhteluliuoksella.
- Jos käyttäjä loukkaa itsensä (viilto- tai pistohaava), toimi edellä kuvatulla tavalla ja ryhdy asianmukaisiin lääketieteellisiin toimenpiteisiin injektoitu annos huomioon ottaen.