

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Boey 1400 vienības pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 1400 vienības trenibotulīntoksīna E (*trenibotulinumtoxinum E*), kas ražots *Clostridium botulinum* šūnās.

Pēc izšķīdināšanas katrs 0,1 ml atšķaidītā šķīduma satur 140 vienības trenibotulīntoksīna E.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Balts vai gandrīz balts pulveris, kas var izskatīties arī kā sadrupis disks.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Boey ir indicēts, lai īslaicīgi uzlabotu vidēji dziļu un dziļu grumbu starp uzacīm, kas redzamas, maksimāli saraucot uzacis (virsdegunes grumbas), izskatu, ja sejas grumbu dziļums būtiski psiholoģiski ietekmē pieaugušus pacientus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Boey drīkst ievadīt tikai ārsti, kam ir atbilstoša kvalifikācija un pieredze virsdegunes grumbu ārstēšanā, kā arī nepieciešamā aprīkojuma lietošanā.

Devas

Tā kā Boey iedarbojas ātri un tam ir īss darbības ilgums, Boey jālieto atsevišķos gadījumos.

Šo zāļu iedarbība ir izteikta vienībās. Šīs vienības nav savstarpēji aizvietošanas ar vienībām, ko izmanto, lai aprakstītu citu botulīna toksīna produktu iedarbību.

Atkārtota ārstēšana ar Boey biežāk nekā ik pēc 6 nedēļām nav izvērtēta, un par to jālemj ārstam.

Boey drošums un efektivitāte pēc vairāk kā 3 secīgām injekcijām ilgāk kā pēc 18 nedēļām nav novērtēts.

Botulīna toksīna A ievadīšana ātrāk kā 30 dienas pēc Boey nav izvērtēta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Īpaša devas pielāgošana gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Boey drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intramuskulārai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu šķīdināšanu un sagatavošanu pirms ievadīšanas, rīcību ar flakoniem un to iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Norādījumi par sagatavošanu un šķīdināšanu

Pirms intramuskulāras injekcijas virsdegunes grumbām katru Boey flakonu izšķīdiniet 1 ml 0,9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 140 vienības/0,1 ml un kopējo ārstēšanas devu 700 vienības/0,5 ml.

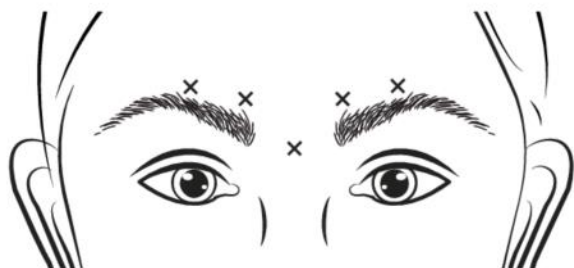
Ievadīšana

Injicējiet 140 vienības (0,1 ml) izšķīdināta Boey intramuskulāri katrā no 5 vietām - 2 injekcijas katrā saraucējmuskulī (*m. corrugator*) un 1 injekciju lepnības muskulī (*m. procerus*) - kopējā deva 700 vienības (skatīt 1. attēlu).

Lai samazinātu ptozes komplikācijas, jāveic tālāk norādītās darbības:

- jāizvairās veikt injekcijas blakus augšējā plakstiņa cēlājmuskulim (*m. levator palpebrae superioris*), īpaši pacientiem ar lielāku uzacu nolaidējmuskuļu kompleksu (*brow depressor complexes*);
- jāveic laterālās injekcijas saraucējmuskulī (*m. corrugator*) vismaz 1 cm virs augšējās orbītas kaula malas;
- jāpārlicinās, ka injicētais tilpums/deva ir precīza.

1. attēls. Virsdegunes grumbu injekciju vietas



Pirms atkārtotas Boey injekcijas veselības aprūpes speciālistiem jāpārlicinās, ka pacienta virsdegunes grumbas, kas redzamas, maksimāli saraucot uzacis, ir vidēji dziļas vai dziļas, un jāapstiprina, ka nav zināmu Boey blakusparādību.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru botulīna toksīna preparātu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

- Ģeneralizēti muskuļu darbības traucējumi (piemēram, miastēnija (*myasthenia gravis*), Ītona-Lamberta sindroms).
- Infekcija vai iekaisums paredzamajā(-s) injekcijas vietā(-s).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Boey lietošana vienlaicīgi ar citu botulīna toksīnu nav pētīta un būtu jāaizliedz (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ļoti reti pēc botulīna toksīna injekcijas var rasties anafilaktiska reakcija. Tādēļ jābūt pieejamam epinefrīnam (adrenālīnam) vai citiem antianafilaktiskiem līdzekļiem.

Toksīnu iedarbības attāla izplatīšanās

Dažos gadījumos botulīna toksīna iedarbību var novērot ārpus injekcijas vietas. Simptomi, kas atbilst botulīna toksīna darbības mehānismam, var būt muskuļu vājums, rīšanas un runas traucējumi, aspirācijas pneimonija, apgrūtināta elpošana un elpošanas nomākums. Šo zāļu injekcija nav ieteicama pacientiem ar disfāģiju un aspirāciju anamnēzē.

Pēc citu botulīna toksīnu saturošu zāļu injekcijas ir ziņots par jatrogēna botulisma gadījumiem. Pacientiem un aprūpētājiem jāiesaka nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas jebkādas pazīmes vai simptomi, kas atbilst botulīna toksīna attālai izplatībai, vai ja rodas rīšanas, runas vai elpošanas traucējumi (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Pamatslimība vai reakcijas injekcijas vietā

Pirms Boey ievadīšanas ir jāizprot anatomija un jebkādas anatomiskas izmaiņas iepriekšēju ķirurģisku manipulāciju dēļ.

Jāievēro piesardzība, lietojot Boey, ja paredzamajās injekcijas vietās ir ptoze, vai ja ir pārmērīgs vājums vai atrofija mērķa muskulī. Muskuļu atrofija ir sagaidāma pēc atkārtotas botulīna terapijas, jo tā izraisa ārstēto muskuļu šļaugano paralīzi.

Ar botulīna toksīna injekcijām tiek saistītas lokalizētas sāpes, iekaisums, parestēzija, hipoestēzija, jutīgums, pietūkums/tūska, eritēma, lokalizēta infekcija, asiņošana, zilumi, karstums un/vai sacietējums. Ar adatu saistītas sāpes un/vai trauksme var izraisīt vazovagālas atbildes reakcijas, tostarp pārejošu simptomātisku hipotensiju un sinkopi.

Jārūpējas, lai injicējot šīs zāles virsdegunes muskuļos, tās netiktu injicētas asinsvadā.

Jāievēro piesardzība, ja pēc iepriekšējām botulīna toksīna injekcijām ir bijušas komplikācijas.

Atkārtota ievadīšana

Veicot trenibotulīntoksīna E injekcijas atkārtoti var palielināties ar injekcijas procedūru saistīto blakusparādību risks.

Neiromuskulāri traucējumi kā pamatslimība

Jāievēro piesardzība, lietojot Boey pacientiem ar amiotrofo laterālo sklerozi vai perifēriem neiromuskulāriem traucējumiem. Pacientiem ar neiromuskulāriem impulsu pārvades traucējumiem (tai skaitā injekcijas brīdī neatpazītiem) var būt paaugstināts klīniski nozīmīgu sistēmisku blakusparādību, tostarp smagas disfāģijas un elpošanas sistēmas traucējumu, risks.

Oftalmoloģiskās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar citām botulīna toksīnu saturošām zālēm

Ziņots par samazinātu mirkšķināšanu injekcijas dēļ, lietojot citus botulīna toksīnus, kas var izraisīt sausās acs sindromu, skarot radzeni, izraisot pastāvīgus epitēlija defektus un čūlu veidošanos radzenē, īpaši pacientiem ar VII kranīālā nerva traucējumiem. Jebkuri epitēlija defekti intensīvi jāārstē. Var būt nepieciešami aizsargājoši pilieni, ziede, terapeitiskās mīkstās kontaktlēcas vai acs aizvērsana ar plāksteri vai citiem līdzekļiem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar Boey nav veikti.

Citas botulīna neirotoksīnu saturošas zāles

Dažādu botulīna neirotoksīna serotipu vienlaicīgas ievadīšanas ietekme nav zināma. Cita botulīna toksīna ievadīšana pirms iepriekš ievadītā botulīna toksīna iedarbības beigām var saasināt neiromuskulāro vājumu.

Miorelaksanti

Lietojoš miorelaksantu pirms vai pēc botulīna toksīnu, tai skaitā Boey, ievadīšanas, var pastiprināties pārmērīgs vājums.

Aminoglikozīdi un citi līdzekļi, kas traucē neiromuskulāro pārvadi

Boey iedarbību var pastiprināt aminoglikozīdu antibiotikas vai citas zāles, kas kavē neiromuskulāro pārvadi (piemēram, neiromuskulāri blokatori).

Antiholīnērgiskās zāles

Antiholīnērgisko līdzekļu lietošana pēc Boey ievadīšanas var pastiprināt sistēmisko antiholīnērgisko iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par trenibotulīntoksīna E lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Reproductīvās toksicitātes pētījumi dzīvniekiem nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Boey nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproductīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Boey izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Boey nav ieteicams, barojot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav datu par trenibotulīntoksīna E ietekmi uz dzīvnieku vai cilvēku fertilitāti. Taču ir pierādīts, ka A tipa botulīna toksīns pavājina dzīvnieku tēviņu un mātīšu fertilitāti tikai devās, kas izraisa pārmērīgu farmakoloģisku iedarbību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Boey maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pastāv plakstiņa ptozes un redzes traucējumu risks, kas var ietekmēt transportlīdzekļa vadīšanu un mehānismu apkalpošanu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības bija acu plakstiņu ptoze, uzacu ptoze un Mefistofeļa zīme (uzacu laterālā gala paaugstināšanās). Par šīm reakcijām ziņots attiecīgi 0,17%, 0,13% un 0,04% personu, kuras saņēma 700 vienības Boey.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Acu bojājumi	Plakstiņa ptoze	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Uzacs ptoze	Retāk
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mefistofeļa pazīme (uzacu laterālā gala paaugstināšanās)	Reti

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi var nebūt redzami uzreiz pēc injekcijas. Pārāk lielas devas var izraisīt lokālu vai attālu, ģeneralizētu un dziļu neiromuskulāru paralīzi.

Ja tiek veikta nejauša injekcija vai iekšķīga norīšana, vai ir aizdomas par toksīna pārdozēšanu vai attālu izplatīšanos, medicīniski novērojiet pacientu vairākas nedēļas, lai konstatētu progresējošas sistēmiska muskuļu vājuma vai muskuļu paralīzes pazīmes vai simptomus, kas var būt lokāli injekcijas vietā vai tālu no tās, un var ietvert ptozi, diplopiju, disfāģiju, dizartriju, ģeneralizētu vājumu vai

elpošanas mazspēju. Apsveriet šos pacientus turpmākai medicīniskai izmeklēšanai un nekavējoties uzsāciet atbilstošu ārstēšanu, kas var ietvert hospitalizāciju.

Ja ir skarta rīkles un barības vada muskulatūra, var rasties aspirācija, kas var izraisīt aspirācijas pneimoniju. Ja iestājas elpošanas muskuļu paralīze vai pietiekami izteikts vājums, var būt nepieciešama intubācija un mākslīgā ventilācija līdz simptomi izzūd. Papildus citai vispārējai atbalstošai aprūpei, uzturoša aprūpe var ietvert nepieciešamību pēc traheostomijas un/vai ilgstošas mehāniskās ventilācijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: muskuļu relaksanti, citi perifēriskas darbības miorelaksanti, ATĶ kods: vēl nav piešķirts

Darbības mehānisms

Trenibotulīntoksīns E iedarbojas, bloķējot neiromuskulāro pārvadi. Pēc intramuskulāras injekcijas, toksīns strauji saistās ar īpašiem receptoriem uz šūnu virsmas motoro nervu galos. Pēc saistīšanās toksīns receptoru mediētas endocitozes ceļā un ar proteolītisko vieglo ķēžu starpniecību tiek transportēts caur šūnas plazmas membrānu un atbrīvots citosolā, kur tas iedarbojas šķēļot SNAP-25, presinaptisko proteīnu, kas ir nepieciešams nervu galos esošo sinaptisko vezikulu veiksmīgai piesaistei, vezikulu saplūšanai ar šūnu membrānu un sekojošai acetilholīna transmitteru izdalei. Pārtraucot SNAP-25 darbību, toksīns kavē acetilholīna izdalīšanos no nervu galiem, izraisot daļēju ķīmisku denervāciju un lokālu muskuļu aktivitātes samazināšanos.

Boey klīniskā iedarbība sāk izpausties 8 stundas pēc injekcijas un ir maksimāla aptuveni 7. dienā pēc injekcijas. Šī iedarbība parasti zūd 2–3 nedēļu laikā, kad atjaunojas primārie nervu gāli.

Tika veikts 1. fāzes dubultmaskēts pētījums, secīgi ievadot 700 vienības Boey vai placebo 1. dienā, kam sekoja 20 Allergan vienības botulīna toksīna A (vienības ir specifiskas šim toksīnam) 30. dienā kopumā 90 personām ar vidēji un smagi izteiktām virsdegunes grumbām. Farmakodinamiskā iedarbība, kas novērtēta, izmantojot sejas grumbu skalu (*Facial Wrinkle Scale* - FWS), bija līdzīga ārstēšanas grupās neatkarīgi no tā, vai pētāmā persona sākotnēji saņēma Boey vai placebo.

Imunogenitāte

Piecos virsdegunes grumbu pētījumos 2104 pētāmo personu, kas tika ārstētas ar Boey, paraugos tika analizēta antivielu veidošanās. No ar Boey ārstētajām pētāmajām personām, kuras saņēma vienreizēju vai atkārtotu terapiju (līdz trim kursiem), vienai personai (< 0,1%) izveidojās antivielas ar saistīšanas spēju. Šī pētāmā persona saņēma trīs Boey ārstēšanas kursus pa 700 vienībām ar 6 nedēļu intervālu, un neitralizējošās antivielas netika atrastas. Šai pētāmajai personai netika novērota krusteniska reakcija pret A tipa botulīna toksīnu. Visos pētījumos nevienai personai (0%) neizveidojās neitralizējošās antivielas. Kopumā antivielas pret zālēm (ADA) tika konstatētas ļoti reti. Nav pierādījumu par ADA ietekmi uz drošumu vai efektivitāti, un krusteniskas reakcijas risks pret A tipa botulīna toksīnu ir zems; tomēr dati joprojām ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kopumā 725 pieaugušie ar vidēji līdz smagi izteiktām virsdegunes grumbām, ko radījusi saraucējmuskuļa (*m. corrugator*) un/vai lepnības muskuļa (*m. procerus*) aktivitāte, kuru virsdegunes grumbām bija psiholoģiska ietekme uz šīm personām, tika iekļauti divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos ar identisku struktūru (N=498, pētījums M21-500; N=227, pētījums M21-508). Pieaugušie tika iekļauti 1. dienā (0. stundā). Pētāmās personas bija

piemērotas ārstēšanai ar Boey pētījuma 43. dienas vizītē, ja tika izpildīti atkārtotas ārstēšanas kritēriji, tai skaitā vidēji līdz smagi izteiktas grumbas, kas redzamas, maksimāli saraucot pieri.

Šajos divos pētījumos lielākā daļa pacientu bija sievietes. Tika iekļautas visu rasu (baltās, melnās, Āzijas un citas) un etniskās piederības (spāņu un ne-spāņu) personas. Pētāmās personas bija vecumā no 20 līdz 81 gadiem, vidējais vecums bija 46 gadi.

Primārais instruments efektivitātes izvērtēšanai (virsdegunes grumbu dziļums maksimāli saraucot pieri), bija 4 punktu sejas grumbu skala (FWS) (0 = nav, 1 = sekla, 2 = vidēja, 3 = dziļa), ko izmantoja gan pētnieks, gan pētāmā persona. Pētnieka un pētāmās personas novērtējumi tika veikti neatkarīgi.

Papildus primārais efektivitātes rādītājs (ārstēšanas atbildes reakcijas rādītājs) tika definēts kā to pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza ≥ 2 pakāpju virsdegunes grumbu dziļuma uzlabojumu pēc FWS, maksimāli saraucot pieri, 7. dienā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli atsevišķi atbilstoši pētnieka un pētāmo personu novērtējumam.

Abos kopējās primārās efektivitātes rādītājos Boey grupā tika novēroti statistiski nozīmīgi uzlabojumi salīdzinājumā ar placebo grupu gan pētījumā M21-500, gan M21-508, tai skaitā visiem randomizētajiem pacientiem ar sākotnējo FLO-11 pēc Kopējās izmaiņu skalas ≤ 50 . Rezultāti sniegti zemāk (2. tabula).

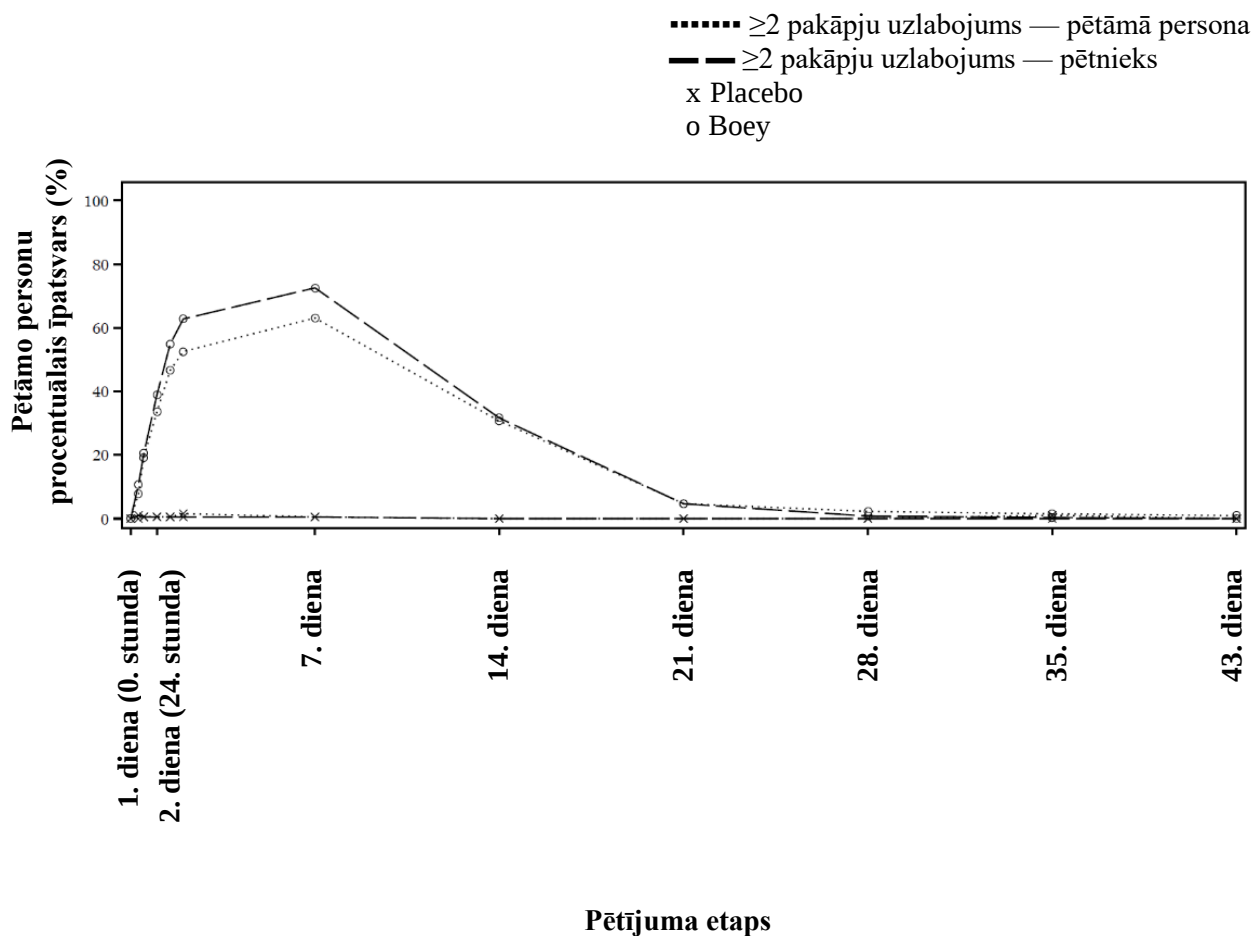
2. tabula. Papildus primārie efektivitātes mērķa kritēriji. Pētnieka un pētāmo personu novērtējums par virsdegunes grumbu dziļuma pakāpi maksimāli saraucot pieri — atbildes reakcijas rādītājs (% pētāmo personu, kas sasniedza ≥ 2 pakāpju uzlabojumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli 7. dienā)

	Pētījums M21-500		Pētījums M21-508		
	Boey 700 vienības n (%) 95% TI	Placebo n (%) 95% TI	Boey 700 vienības n (%) 95% TI	Placebo n (%) 95% TI	
ITT populācija ar sākuma stāvokļa FLO-11 Kopējo izmaiņu rādītāju ≤ 50	(N=368)		(N=130)	(N=164)	(N=63)
Pētnieka novērtējums	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%)
Pētāmās personas novērtējums	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 salīdzinājumā ar placebo), ITT (*intent to treat*) – ārstēt paredzētā populācija

To pacientu procentuālais īpatsvars, kuri laika gaitā sasniedza ≥ 2 pakāpju uzlabojumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, ir parādīts 2. attēlā. Virsdegunes grumbu izskata uzlabošanās sākās dažu stundu laikā pēc injekcijas. Maksimālā iedarbība tika novērota 7. dienā, un atbildes reakcijas ilgums pēc Boey injekcijas bija 2 līdz 3 nedēļas.

2. attēls. ≥ 2 pakāpju uzlabojums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli pēc FWS saskaņā ar pētāmās personas un pētnieka novērtējumu par virsdegunes grumbu dziļumu maksimāli saraucot pieri laika gaitā (dubultmaskētā fāze) (pētījumi M21-500 un M21-508)



- FWS = sejas grumbu skala

Pētījumos M21-500 un M21-508 lielākā daļa personu (724/725) bija jaunākas par 80 gadiem. Šīs vecuma grupas pētāmajām personām atbildes reakcijas rādītājs pēc pētnieka vērtējuma bija 72,7% (386/531) Boey grupā un 0,5% (1/193) placebo grupā.

Pētījumos M21-500 un M21-508, izmantojot sekundāros efektivitātes rādītājus vērtēja psiholoģisko ietekmi, ≥ 1 pakāpes virsdegunes grumbu dziļuma uzlabojumu, vispārējo apmierinātību ar ārstēšanu un apmierinātību ar dabisku izskatu. 11 punktu sejas grumbu rezultātu (FLO-11) anketa vērtē ar izskatu saistīto psiholoģisko ietekmi virsdegunes grumbu dēļ, tai skaitā, cik lielā mērā pētāmās personas uztrauca virsdegunes grumbas, vecāks izskats nekā pētāmās personas vēlētos izskatīties, nepievilcīguma sajūta, vecāks izskats par faktisko vecumu, mazāk pievilcīgs izskats, personas, kas nav labi atpūtusies, izskats, ne-gludas ādas izskats, noguris izskats, uztraukts izskats, dusmīgs izskats un laba sajūta par sejas izskatu.

Izmantojot FLO-11 kopējo punktu skaitu, 66,6% pētāmo personu pētījumā M21-500 un 61,9% pētāmo personu pētījumā M21-508 ziņoja par ar izskatu saistītās psiholoģiskās ietekmes uzlabojumu, lietojot Boey, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 8,5% un 7,9%), 7. dienā, ko novērtēja kā ≥ 20 punktu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ($p < 0,0001$ abos pētījumos).

Izmantojot Apmierinātības ar sejas grumbu izskatu anketu (*Facial Lines Satisfaction Questionnaire - FLSQ*), vispārējo apmierinātību ar ārstēšanas efektivitāti (5. pozīcija), vairāk pētāmo personu pētījumos M21-500 un M21-508, attiecīgi 58,7% un 68,5%, ziņoja, ka 24 stundas pēc terapijas bija

pārsvārā apmierinātas vai ļoti apmierinātas ar ārstēšanu ar Boey, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 16,2% un 9,9%) ($p < 0,0001$ abos pētījumos).

Izmantojot apmierinātības anketu par dabiska izskata panākšanu (FLSQ 4. pozīcija), vairāk pētāmo personu pētījumos M21-500 un M21-508, attiecīgi 77,7% un 86,0%, ziņoja, ka 7. dienā bija *pārsvārā apmierinātas vai ļoti apmierinātas* ar ārstēšanu ar Boey, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 7,7% un 7,9%) ($p < 0,0001$ abos pētījumos).

Boey arī samazināja virsdegunes grumbu dziļumu miera stāvoklī. Pētījumos M21-500 un M21-508 53,0% un 49,4% bija vidējas līdz dziļas līnijas virsdegunes grumbas miera stāvoklī sākuma stāvoklī, ko attiecīgi novērtēja pētāmā persona un pētnieks. 64,6% un 63,2% ar Boey ārstēto pētāmo personu 7. dienā bija atbildes reakcija miera stāvoklī - neesošas vai sekas grumbas, salīdzinot ar 8,1% un 10,0% ar placebo ārstēto pacientu, ko novērtēja attiecīgi pētāmā persona un pētnieks.

Atbildes reakcijas rādītājs virsdegunes grumbu uzlabojumam bija līdzīgs visos ārstēšanas ciklos.

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir pieejami ierobežoti Boey 3. fāzes klīniskie dati. Tikai 7% (38/532) dalībnieku bija ≥ 65 gadus veci, un šajā populācijā ārstēšanas atbildes rādītāji 7. dienā bija zemāki (58% pēc pētnieka vērtējuma un 37% pēc pacienta vērtējuma).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Aktīvās vielas vispārējs raksturojums

Izmantojot šobrīd pieejamās analītiskās tehnoloģijas, nav iespējams noteikt trenibotulīntoksīnu E perifērajās asinīs pēc intramuskulāras injekcijas ieteicamajā devā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu kancerogēnēzi un mutaģenēzi, nav veikti. Neklīniskie toksikoloģijas dati, pamatojoties uz akūtiem un hroniskiem pētījumiem, neliecina par specifisku risku cilvēkiem. Pētījumos pelēm, ievadot supraklīniskas devas, tika novērota elpošanas tilpuma samazināšanās un minūtes tilpuma palielināšanās. Boey netika veikti standarta attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trehalozes dihidrāts
Poloksamērs 188
L-metionīns
L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Nātrija hlorīds

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Sagatavots šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 2 °C – 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar aizbāzni (hlorbutilgumija) un vienreiz atveramu vāciņu (alumīnijs).

Katrā iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Procedūra, kas jāievēro šķīdinot zāles

Šķīdiniet Boey tikai sterilā 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām bez konservantiem. Šļircē ievielciet atbilstošu daudzumu šķīdinātāja (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Atšķaidīšanas tabula

Pievienots šķīdinātājs (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām)	Iegūtā deva (vienības uz 0,1 ml)
1 ml	140

Ļaujiet vakuamam ievilkst nātrija hlorīda šķīdumu no šļirces flakonā, tam lēni un viegli pilot pa flakona sienīšu. Izmetiet flakonu, ja ir vakuuma zuduma pazīmes (t. i., ja pēc adatas ievietošanas šķīdinātājs netiek ievilkts flakonā). Izšķīdināts Boey ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai izšķīdinātais šķīdums ir dzidrs un tajā nav daļiņu. Neinjicējiet izšķīdināto Boey, ja ir redzamas daļiņas.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

Šļirces satura injicēšanas procedūra

Lai panāktu 0,5 ml tilpuma ievadīšanu, šļircē jāievelk pietiekams daudzums izšķīdinātā šķīduma, lai kompensētu tilpuma zudumu gaisa burbuļu izvadīšanas un gaisa izvadīšanas no šļirces/adatas dēļ.

- Ievielciet vairāk nekā 0,5 ml atšķaidītā šķīduma sterilā šļircē un izvadiet gaisa burbuļus.
- Noņemiet adatu, ar kuru tika ievilkta zāles. Pievienojiet atbilstoša izmēra adatu injekcijai un izvadiet no adatas gaisu.

Procedūra, kas jāievēro, lai droši iznīcinātu flakonus, šļirces un izmantotos materiālus

Visi flakoni (ieskaitot flakonus, kuriem beidzies derīguma termiņš), šļirces vai materiāli, kas ir tiešā saskarē ar aktīvo vielu, jāiznīcina kā medicīniski atkritumi. Gadījumos (piemēram, izšķīdināšanās), kad ir nepieciešama toksīna deaktivācija, pirms zāļu kā medicīnisku atkritumu iznīcināšanas ir ieteicams

izmantojot ne mazāk kā 0,7% nātrija hipohlorīta (NaClO) vai sadzīves balinātāja šķīdumu (ne mazāk kā 10% tilpuma/tilpuma), ļaujot tiem iedarboties 10 minūtes.

Ieteikumi nelaimes gadījumā, rīkojoties ar botulīna toksīnu

Ja zāļu lietošanas laikā rodas nelaimes gadījums, neatkarīgi no tā, vai zāles ir pulvera vai izšķīdinātā veidā, nekavējoties jāuzsāk piemēroti pasākumi, kas aprakstīti turpmāk.

- Jebkura noplūde ir jāsaslauka: ar absorbējošu materiālu, kas samērcēts nātrija hipohlorīta šķīdumā, ja zāles ir pulvera formā, vai ar sausu absorbējošu materiālu atšķaidītu zāļu gadījumā.
- Piesārņotās virsmas jānotīra ar absorbējošu materiālu, kas piesūcināts ar nātrija hipohlorīta šķīdumu, un tad jānožāvē.
- Ja flakons ir saplīsis, rīkojieties, kā norādīts iepriekš, uzmanīgi savāciet stikla lauskas, izvairoties no ādas sagriešanas, un savāciet zāles.
- Ja zāles izšķīstījušās uz ādas, nomazgājiet ar nātrija hipohlorīta šķīdumu un pēc tam rūpīgi noskalojiet ar lielu daudzumu ūdens.
- Ja zāles izšķīstījušās acīs, rūpīgi izskalojiet ar lielu daudzumu ūdens vai ar acu skalošanas šķīdumu.
- Ja esat savainojies (iegriezis, iedūris sev), rīkojieties kā minēts iepriekš un veiciet atbilstošus medicīniskus pasākumus atbilstoši injicētai devai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2044/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIŠANU**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAISĀNU

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Allergan Sales, LLC
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Boey 1400 vienības pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Trenibotulinumtoxinum E

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 1400 vienības trenibotulīntoksīna E.
Pēc izšķīdināšanas katrs 0,1 ml šķīduma satur 140 vienības trenibotulīntoksīna E.
Vienības nav savstarpēji aizvietošanas ar citu botulīna toksīnu saturošu zāļu vienībām.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: trehalozes dihidrāts, poloksamērs 188, L-metionīns, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, nātrija hlorīds
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai pēc šķīduma sagatavošanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Atvērt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2044/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Boey 1400 vienības pulveris injekcijām
Trenibotulinumtoxinum E
i.m. pēc šķīduma sagatavošanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1400 vienības

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Boey 1400 vienības pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai *Trenibotulinumtoxinum E*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Boey un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Boey lietošanas
3. Kā lietot Boey
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Boey
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Boey un kādam nolūkam to lieto

Boey satur aktīvo vielu trenibotulīntoksīnu E.

Tas pieder zāļu grupai, kas darbojas kā muskuļu relaksanti. Tas uz laiku novērš muskuļu kustības injekcijas vietas tuvumā.

Boey lieto, lai īslaicīgi uzlabotu grumbu starp uzacīm, kas redzamas maksimāli saraucot pieri (virsdegunes grumbas), izskatu pieaugušajiem, ja sejas grumbu dziļumam ir būtiska psiholoģiska ietekme.

2. Kas Jums jāzina pirms Boey lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Boey:

- ja Jums ir alerģija pret trenibotulīntoksīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir ilgstošas slimības, kas ietekmē muskuļus, piemēram, miastēnija (*myasthenia gravis*) vai Ītona-Lamberta sindroms;
- ja Jums ir apsārtums vai pietūkums (iekaisums), vai infekcija vietā, kur plānots veikt injekciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārsts nedrīkst Jums ievadīt Boey vienlaikus ar citu botulīna toksīnu. Šo zāļu vienlaicīga lietošana nav pētīta.

Pirms Boey lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jums agrāk jebkuras botulīna toksīna saturošas zāles ir izraisījušas blakusparādības;
- Jums ir bijusi sejas operācija vai sejas ievainojums;
- drīzumā plānojat veikt sejas operāciju;
- Jums ir apsārtums vai pietūkums (iekaisums) plānotajā injekcijas vietā;
- muskuļi, kuros tiks veikta injekcija, ir vāji;

- Jums ir viena vai abu plakstiņu noslīdējums (ptoze);
- Jums ir noteiktas slimības, kas ietekmē nervu sistēmu (piemēram, amiotrofā laterālā skleroze vai motora neiropātija);
- Jums ir bijušas rīšanas grūtības (disfāģija);
- Jums anamnēzē ir nevēlama pārtikas vai šķidruma nokļūšana elpceļos (aspirācija).

Reakcijas injekcijas vietā: pēc Boey lietošanas var rasties reakcijas injekcijas vietā, tai skaitā:

- sāpes/diskomforts;
- pavājināta taustes sajūta, sāpes vai karstuma un aukstuma sajūta;
- nejutīgums, tirpšana, durstīšanas sajūta;
- pietūkums/iekaisums;
- infekcija;
- apsārtums;
- zilums;
- asiņošana;
- nieze;
- siltums;
- sacietējums vietā, kur tika iedurta adata.

Jo vairāk reižu Jums tiek veikta ārstēšana, jo vairāk palielinās risks, ka Jums radīsies kāds no iepriekš minētajiem simptomiem.

Pēc Boey lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- **Alerģiska reakcija:** alerģiska reakcija ir Jūsu organisma reakcija uz zālēm. Tā var izraisīt tādus simptomus kā nātrene, izsitumi vai drudzis. **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja Jums ir kāds no tālāk minētajiem simptomiem, jo tie var liecināt par smagu alerģisku reakciju.
 - Apgrūtināta elpošana, rīšana vai runāšana
 - Pietūkums, ieskaitot sejas vai rīkles pietūkumu
 - Sēkšana (svilpjoša skaņa elpojot)
 - Reibonis vai apreibums
 - Elpas trūkums
- **Toksīnu iedarbības attāla izplatīšanās:** dažreiz botulīna toksīna iedarbība var izplatīties attālu no injekcijas vietas uz citām ķermeņa daļām. **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja Jums ir kāds no tālāk minētajiem simptomiem.
 - Muskuļu vājums
 - Apgrūtināta elpošana, rīšana vai runāšana
 - Nevēlama pārtikas vai šķidruma nokļūšana elpceļos
- **Samazināta mirkšķināšana** vienā vai abās acīs, kas var izraisīt **sausumu un acs ārējā slāņa bojājumu**.

Bērni un pusaudži

Boey nav ieteicams lietot pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Boey

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par:

- citām zālēm, kas satur botulīna toksīnu;
- miorelaksantiem (zāles, kas mazina muskuļu saspringumu);
- aminoglikozīdu grupas antibiotikām (zāles infekciju ārstēšanai) vai citām zālēm, kas var ietekmēt nervu un muskuļu “komunikāciju”;
- antiholīnērgiskiem līdzekļiem (zāles, kas samazina muskuļu spēku).

Pirms jebkuru jaunu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav ieteicams lietot Boey, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Pirms ārstēšanas informējiet ārstu, ja esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība pēc ārstēšanas. Ārsts ar Jums pārrunās, vai Jums vajadzētu turpināt ārstēšanu.

Nav zināms, vai Boey izdalās mātes pienā. Boey terapijas laikā nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Boey maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pēc Boey lietošanas Jums ir plakstiņu noslīdējums vai ir redzes traucējumi, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, kamēr šie simptomi nav izzuduši. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Boey satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Boey

Boey drīkst ievadīt tikai ārsti ar atbilstošu kvalifikāciju un pieredzi šādā ārstēšanā, un vajadzīgā aprīkojuma lietošanā.

Boey parasti ievada injekcijas veidā muskuļos (intramuskulāri) tieši skartajā vietā virs un starp uzacīm. Parasti kopējā deva ir 700 vienības. 140 vienības Boey Jums tiks injicētas starp uzacīm tieši muskuļos (intramuskulāri) katrā no 5 virsdegunes grumbu injekcijas vietām.

Boey iedarbība var sākties jau 8 stundas pēc injekcijas, pilnībā izpaužas līdz 7. dienai pēc injekcijas, un tam ir īss darbības laiks. Boey vajadzētu lietot neregulāri.

Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem papildu injekcijas, pārbaudot Jūsu virsdegunes grumbas un apstiprinot, ka Jums agrāk nav bijušas negatīvas reakcijas uz ārstēšanu ar Boey.

Ja esat saņēmis Boey vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt simptomus, kas liecina, ka esat saņēmis pārāk daudz Boey. Šie simptomi var neparādīties vairākas dienas pēc injekcijas, un tie ir šādi:

- muskuļu vājums. Tas var rasties injekcijas vietas tuvumā vai attālu no tās;
- apgrūtināta elpošana, rīšana vai runāšana. Tā var notikt tāpēc, ka muskuļi nespēj kustēties (muskuļu paralīze);
- pārtika vai šķidrums nejauši nonāk plaušās, jo muskuļi nespēj kustēties, kas var izraisīt plaušu infekciju (aspirācijas pneimoniya). Šāda veida pneimoniya var izraisīt klepu, apgrūtinātu elpošanu, sāpes krūtīs un/vai apjukumu;
- acu plakstiņu noslīdēšana;
- redzes dubultošanās (redzot divus objektus, kad ir tikai viens);
- vispārējs vājums.

Ja norijāt vai Boey tiek injicēts nejauši, apmeklējiet ārstu. Ārsts varētu Jūs rūpīgi novērot vairākas dienas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Klīniskajos pētījumos novērotās Boey blakusparādības ir uzskaitītas tālāk.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Noslīdējis plakstiņš (ptoze)
- Noslīdējusi uzacs (ptoze)

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- Ārējā uzacs gala pacelšanās (Mefistofeļa pazīme)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu..

5. Kā uzglabāt Boey

Ārsts ir atbildīgs par šo zāļu uzglabāšanu un neizlietoto zāļu pareizu iznīcināšanu. Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un ārējā iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pulvera sajaukšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām zāles jāizlieto nekavējoties. Tomēr ledusskapī (2 °C – 8 °C) zāles var uzglabāt līdz 24 stundām.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas daļiņas.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai un neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Boey satur

- Aktīvā viela ir trenibotulīntoksīns E. Viens flakons satur 1400 vienības trenibotulīntoksīna E.
- Citas sastāvdaļas ir trehalozes dihidrāts, poloksamērs 188, L-metionīns, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, nātrija hlorīds.

Boey ārējais izskats un iepakojums

Boey ir pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām). Tas ir balts pulveris vai sadrupis disks, kas tiek piegādāts caurspīdīgā stikla konteinerā (flakonā).

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 4
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru <Braila rakstā> <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Trenibotulīntoksīna E zāļu stipruma vienības nav savstarpēji aizvietošanas ar citiem botulīna toksīna preparātiem.

Sagatavošana, šķīdināšana un rīkošanās

Izšķīdiniet Boey tikai sterilā 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām bez konservantiem. Šļircē ievelciet atbilstošu daudzumu šķīdinātāja (skatīt tālāk 3. tabulu).

Atšķaidīšanas tabula

Pievienots šķīdinātājs (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums)	Iegūtā deva (vienības uz 0,1 ml)
1 ml	140

Ļaujiet vakuamam ievilkst nātrija hlorīda šķīdumu no šļircēs flakonā, tam lēnām un viegli pilot pa flakona sienīņu. Izmetiet flakonu, ja ir vakuuma zuduma pazīmes (t. i., ja pēc adatas ievietošanas šķīdinātājs netiek ievilkts flakonā). Uzmanīgi sajauciet Boey ar nātrija hlorīda šķīdumu, lēnām apgriežot flakonu, līdz tas pilnībā izšķīst. Atšķaidītais Boey ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens

šķīdums. Pirms lietošanas jāpārbauda, vai atšķaidītais šķīdums ir dzidrs un tajā nav daļiņu. Neinjicējiet atšķaidīto Boey, ja ir redzamas daļiņas.

Lai panāktu 0,5 ml tilpuma ievadīšanu, šļircē jāievelk pietiekams daudzums atšķaidītā šķīduma, lai kompensētu tilpuma zudumu gaisa un burbuļu izvadīšanas no šļirces/adatas dēļ.

- Ievelciet vairāk nekā 0,5 ml atšķaidītā šķīduma sterilā šļircē un izvadiet gaisa burbuļus.
- Noņemiet adatu, ar kuru tika ievilkta zāles. Pievienojiet atbilstoša izmēra adatu injekcijai un izvadiet no adatas gaisu.

Uzglabājiet sagatavoto Boey ledusskapī (2°C – 8°C) un ievadiet 24 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

Ievadīšana

Injicējiet 140 vienības (0,1 ml) atšķaidīta Boey intramuskulāri katrā no 5 vietām; 2 injekcijas katrā saraucējmuskulī (*m. corrugator*) un 1 injekcija lepnības muskulī (*m. procerus*), kopējā deva 700 vienības.

Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi var nebūt redzami uzreiz pēc injekcijas. Pārmērīgas devas var izraisīt lokālu vai attālu, ģeneralizētu un dziļu neiromuskulāru paralīzi.

Ja notiek nejauša injekcija vai norīšana, vai ir aizdomas par toksīna pārdozēšanu vai izplatīšanos, pacients ir medicīniski jānovēro vairākas nedēļas, lai konstatētu progresējošas sistēmiska muskuļu vājuma vai muskuļu paralīzes pazīmes vai simptomus, kas var būt lokāli injekcijas vietā vai tālu no tās, un var ietvert ptozi, diplopiju, disfāģiju, dizartrijs, ģeneralizētu vājumu vai elpošanas mazspēju.

Apsveriet šos pacientus turpmākai medicīniskai izmeklēšanai un nekavējoties uzsāciet atbilstošu ārstēšanu, kas var ietvert hospitalizāciju.

Ja ir skarta rīkles un barības vada muskulatūra, var rasties aspirācija, kas var izraisīt aspirācijas pneimoniju. Ja elpošanas muskuļi ir paralizēti vai tie ir pietiekami novājināti, var būt nepieciešama intubācija un mākslīgā elpināšana līdz atveseļošanās brīdim. Uzturošas aprūpes ietvaros - papildus citai vispārējai atbalstošai ārstēšanai, var būt nepieciešama traheostomija un/vai ilgstoša mehāniska ventilācija.

Procedūra, kas jāievēro, lai droši iznīcinātu flakonus, šļirces un izmantotos materiālus

Visi flakoni (ieskaitot flakonus, kuriem beidzies derīguma termiņš), šļirces un/vai materiāli, kas ir bijuši tiešā saskarē ar aktīvo vielu, jāiznīcina kā medicīniskie atkritumi. Gadījumos (piemēram, izšķīdināšanās), kad ir nepieciešama toksīna deaktivācija, pirms zāļu kā medicīnisku atkritumu iznīcināšanas, ir ieteicams izmantot ne mazāk kā 0,7% nātrija hipohlorīta (NaClO) vai sadzīves balinātāja šķīdumu (ne mazāk kā 10% tilpuma/tilpuma), ļaujot tiem iedarboties 10 minūtes.

Ieteikumi nelaimes gadījumā, rīkojoties ar botulīna toksīnu

Ja zāļu lietošanas laikā rodas nelaimes gadījums, neatkarīgi no tā, vai zāles ir pulvera vai izšķīdinātā veidā, nekavējoties jāuzsāk piemēroti pasākumi, kas aprakstīti turpmāk.

- Jebkura noplūde ir jāsaslauc: pulvera produkta gadījumā: ar absorbējošu materiālu, kas samērcēts nātrija hipohlorīta šķīdumā, ja zāles ir pulvera formā, vai ar sausu absorbējošu materiālu atšķaidītu zāļu gadījumā.
- Piesārņotās virsmas jānotīra ar absorbējošu materiālu, kas piesūcināts ar nātrija hipohlorīta šķīdumu, un pēc tam jānožāvē.
- Ja flakons ir saplīsis, rīkojieties, kā norādīts iepriekš, uzmanīgi savāciet stikla lauskas, izvairoties no ādas sagriešanas, un savāciet zāles.

- Ja zāles izšļakstījušās uz ādas, nomazgājiet ar nātrija hipohlorīta šķīdumu un pēc tam rūpīgi noskalojiet ar lielu daudzumu ūdens.
- Ja zāles izšļakstījušās acīs, rūpīgi izskalojiet ar lielu daudzumu ūdens vai ar acu skalošanas šķīdumu.
- Ja esat savainojies (iegriezis, iedūris sev), rīkojieties kā minēts iepriekš un veiciet atbilstošus medicīniskos pasākumus atbilstoši injicētai devai.