

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Boey 1.400 eenheden poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1.400 eenheden trenibotulinumtoxinE die zijn geproduceerd in cellen van *Clostridium botulinum*.

Na reconstitutie bevat elke 0,1 ml gereconstitueerde oplossing 140 eenheden trenibotulinumtoxinE.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Wit tot gebroken wit poeder, dat ook de vorm kan hebben van een gebroken tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Boey is geïndiceerd om tijdelijk het uiterlijk te verbeteren van matige tot ernstige lijnen tussen de wenkbrauwen die bij volledig fronsen zichtbaar zijn (fronslijnen), wanneer deze een belangrijke psychologische impact hebben bij volwassen patiënten (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Boey dient enkel te worden toegediend door artsen met de juiste kwalificaties en expertise in de behandeling van fronslijnen en het gebruik van de benodigde materialen.

Dosering

Vanwege het snel intreden van het effect en de korte duur dient Boey occasioneel gebruikt te worden.

De sterkte van dit geneesmiddel wordt uitgedrukt in eenheden. Deze eenheden zijn niet uitwisselbaar met de eenheden waarin de sterkte van andere botulinumtoxineproducten wordt uitgedrukt.

Herbehandeling met Boey binnen minder dan 6 weken is niet onderzocht en dient al dan niet te worden uitgevoerd naar het oordeel van de arts.

De werkzaamheid en veiligheid van meer dan 3 opeenvolgende injecties van Boey na 18 weken is niet onderzocht.

Toediening van botulinumtoxineA binnen 30 dagen na Boey is niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

Speciale groepen patiënten

Oudere patiënten

Er is geen specifieke dosisaanpassing nodig voor het gebruik bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Boey bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intramusculair gebruik.

Voor instructies over reconstitutie en bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, hantering en verwijdering van de injectieflacons, zie rubriek 6.6.

Aanwijzingen voor bereiding en reconstitutie

Voorafgaand aan de intramusculaire injectie dient elke injectieflacon Boey te worden gereconstitueerd met 1 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zodat een gereconstitueerde oplossing wordt verkregen in een concentratie van 140 eenheden/0,1 ml en een totale behandeldosis van 700 eenheden in 0,5 ml voor fronslijnen.

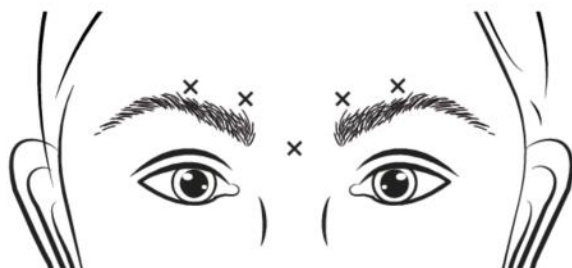
Toediening

Injecteer 140 eenheden (0,1 ml) gereconstitueerde Boey intramusculair op elk van de volgende 5 plaatsen: 2 injecties in elke musculus corrugator en 1 injectie in de musculus procerus voor een totale dosis van 700 eenheden (zie figuur 1).

Om de complicatie ptosis te verkleinen, dienen de volgende maatregelen te worden genomen:

- Vermijd injecties dicht bij de musculus levator palpebrae superioris, vooral bij patiënten met bredere wenkbrauw-depressorcomplexen.
- Geef laterale injecties in de musculus corrugator minstens 1 cm boven de benige supraorbitale rand.
- Zorg dat het geïnjecteerde volume/de dosering correct is.

Figuur 1. Injectieplaatsen voor fronslijnen



Voordat Boey opnieuw wordt geïnjecteerd, dienen zorgverleners zich ervan te vergewissen dat de fronslijnen van de patiënt matig tot ernstig zijn bij volledig fronsen en dienen ze na te gaan of er geen bekende bijwerkingen van Boey zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor eender botulinumtoxinepreparaat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

- Algemene aandoeningen van spieractiviteit (bijv. myasthenia gravis, syndroom van Lambert-Eaton)
- Infectie of inflammatie op de beoogde injectieplaats(en).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige toediening van Boey met een ander botulinumtoxine is niet onderzocht en dient voorkomen te worden (zie rubriek 4.5).

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties

Zeer zelden doet zich een anafylactische reactie voor na injectie van botulinumtoxine. Daarom moeten epinefrine (adrenaline) of andere maatregelen tegen anafylaxie beschikbaar zijn.

Verspreiding van het effect van toxine naar andere plaatsen

De effecten van botulinumtoxine kunnen in sommige gevallen ook op andere plaatsen dan de plaats van lokale injectie worden gezien. De symptomen die consistent zijn met het werkingsmechanisme van botulinumtoxine, kunnen onder andere spierzwakte, slik- en spreekproblemen, aspiratiepneumonie, moeilijk ademen en onderdrukte ademhaling omvatten. Injectie van dit geneesmiddel is niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie.

Er zijn na de injectie van andere botulinumtoxineproducten gevallen gemeld die consistent zijn met iatrogeen botulisme. Patiënten of mantelzorgers moet aangeraden worden om onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij tekenen of symptomen ervaren die passen bij de verspreiding van het effect van botulinumtoxine, of indien slik-, spreek- ademhalingsproblemen optreden (zie rubriek 4.9).

Reeds bestaande aandoeningen en reacties op de injectieplaats

Vóór toediening van Boey moet men inzicht hebben in de relevante anatomie en eventuele veranderingen van de anatomie ten gevolge van vroegere chirurgische ingrepen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Boey bij aanwezigheid van ptosis of als de doelspier te zwak of atrofisch is. Na herhaalde botulinumbehandeling is spieratrofie te verwachten als gevolg van de slappe paralyse van de behandelde spieren.

Lokale pijn, inflammatie, paresthesie, hypo-esthesie, gevoeligheid, zwelling/oedeem, erytheem, lokale infectie, bloedingen, blauwe plekken, warmte en/of induratie zijn in verband gebracht met botulinumtoxine-injecties. Naald-gerelateerde pijn en/of de angst kunnen een vasovagale reactie veroorzaken, waaronder voorbijgaande symptomatische hypotensie en syncope.

Let erop dat dit geneesmiddel niet wordt geïnjecteerd in een bloedvat, wanneer het wordt geïnjecteerd in de spieren in het glabella-gebied.

Voorzichtigheid is geboden indien er complicaties zijn ontstaan bij eerdere botulinumtoxine-injecties.

Herhaalde toediening

Herhaalde injecties van trenibotulinumtoxinE kunnen het risico op bijwerkingen in verband met de injectieprocedures verhogen.

Reeds bestaande neuromusculaire aandoeningen

Voorzichtigheid is ook geboden bij het gebruik van Boey voor de behandeling van patiënten met amyotrofe laterale sclerose of met perifere neuromusculaire stoornissen. Patiënten met aandoeningen van de neuromusculaire overgang (ook indien deze niet herkend worden op het moment van de injectie) lopen mogelijk meer kans op klinisch significante systemische effecten, zoals ernstige dysfagie en respiratoire bedreigingen.

Oogheelkundige bijwerkingen bij patiënten die behandeld zijn met andere botulinumtoxineproducten

Verminderde knipperfrequentie door injectie met andere botulinumtoxines is gemeld. Dit kan leiden tot droge ogen, blootstelling van de cornea, aanhoudende epitheeldefecten en cornea-ulceratie, vooral bij patiënten met aandoeningen van de zevende hersenzenuw. Bij epitheeldefecten dient een krachtige behandeling te worden toegepast. Hiervoor kunnen beschermende druppels, zalf, therapeutische zachte contactlenzen of afdekking van het oog met pleisters of andere middelen nodig zijn.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen officiële onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met Boey voor injectie.

Andere botulinumneurotoxineproducten

Het effect van toediening van verschillende botulinumneurotoxineserotypes tegelijkertijd is niet bekend. Neuromusculaire zwakte kan worden verergerd door toediening van een ander botulinumtoxine voordat een eerder toegediend botulinumtoxine uitgewerkt is.

Spierontspanners

Overmatige zwakte kan worden verergerd door toediening van een spierontspanner voor of na toediening van botulinumtoxines, waaronder Boey.

Aminoglycosiden en andere geneesmiddelen die interfereren met de neuromusculaire transmissie

Het effect van Boey kan worden versterkt door aminoglycosideantibiotica of andere geneesmiddelen die interfereren met de neuromusculaire transmissie (bv. neuromusculaire blokkerende stoffen).

Anticholinerge geneesmiddelen

Het gebruik van anticholinerge geneesmiddelen na toediening van botulinumtoxines, waaronder Boey, kan de systemische anticholinerge effecten versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van trenibotulinumtoxinE bij zwangere vrouwen. Dieronderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Boey tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken, wordt niet aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Boey in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het gebruik van Boey tijdens borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van trenibotulinumtoxinE met betrekking tot de vruchtbaarheid bij mensen of dieren. Echter, bij botulinumtoxine type A werd aangetoond dat de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren alleen wordt beïnvloed bij doseringen die een buitensporig farmacologisch effect teweegbrengen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Boey heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is een potentieel risico op ooglidptosis en visuele stoornissen, wat het rijden en de bediening van machines kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen waren ooglidptosis, wenkbrauwptosis, en Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen). Deze bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 0,17%, 0,13% en 0,04% van de proefpersonen die 700 eenheden Boey hadden gekregen.

Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Oogaandoeningen	Ooglidptosis	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Wenkbrauwptosis	Soms
Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen	Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen)	Zelden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De symptomen van overdosering manifesteren zich mogelijk niet meteen na de injectie. Overmatige doses kunnen lokale verlamming of verlamming op afstand, algemene en diepe neuromusculaire verlamming veroorzaken.

Na accidentele injectie of orale ingestie of bij vermoeden van overdosering of verspreiding van toxine dient de patiënt gedurende maximaal enkele weken medisch te worden gecontroleerd op progressieve

tekenen of symptomen van algemene spierzwakte of spierverlamming, die lokaal of ver van de injectieplaats kunnen zijn, en onder andere ptosis, diplopie, dysfagie, dysartrie, gegeneraliseerde zwakte of ademhalingsfalen kunnen omvatten. Overweeg deze patiënten nader medisch te beoordelen en stel onmiddellijk een passende medische behandeling in, wat ziekenhuisopname kan omvatten.

Indien de spieren van de orofarynx en slokdarm zijn aangetast, kan aspiratie optreden, wat kan leiden tot de ontwikkeling van aspiratiepneumonie. Indien de ademhalingsspieren verlamd of genoeg verzwakt raken, kunnen intubatie en ademhalingsondersteuning nodig zijn totdat herstel plaatsvindt. Ondersteunende zorg kan de noodzaak van een tracheostomie en/of langdurige mechanische beademing omvatten, naast andere algemene ondersteunende zorg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: myorelaxantia, perifeer werkende middelen, ATC-code: [nog niet toegewezen]

Werkingsmechanisme

TrenibotulinumtoxinE oefent zijn effect uit door de neuromusculaire transmissie te blokkeren. Na intramusculaire injectie bindt het toxine zich snel aan specifieke celoppervlakreceptoren op motorische zenuwuiteinden. Na binding wordt het toxine via receptor-gemedieerde endocytose over het plasmamembraan getransporteerd en komt de proteolytische lichte keten vrij in het cytosol, waar het SNAP-25 splitst. SNAP-25 is een presynaptisch eiwit dat betrokken is bij de aanhechting en fusie van vesikels, wat nodig is voor de afgifte van de neurotransmitter acetylcholine. Door SNAP-25 te verstoren, remt het toxine de afgifte van acetylcholine uit zenuwuiteinden, wat leidt tot gedeeltelijke chemische denervatie en een gelokaliseerde vermindering in spieractiviteit.

De klinische effecten van Boey treden 8 uur na injectie op, met een piek rond 7 dagen na injectie. Herstel treedt in het algemeen binnen 2-3 weken op, naarmate de primaire zenuwuiteinden zich herstellen.

Een dubbelblind fase 1-onderzoek werd uitgevoerd met sequentiële toediening van Boey 700 eenheden of placebo op dag 1, gevolgd door 20 Allerganeenheden botulinumtoxineA (eenheden zijn toxinespecifiek) op dag 30 bij in totaal 90 proefpersonen met matige tot ernstige fronslijnen. Het farmacodynamisch effect, zoals beoordeeld aan de hand van de schaal voor gezichtsrimpels (*Facial Wrinkle Scale*, FWS) was vergelijkbaar bij de behandelgroepen, ongeacht of de proefpersoon aanvankelijk Boey of placebo kreeg.

Immunogeniciteit

In vijf onderzoeken naar fronslijnen werden van 2.104 proefpersonen die met Boey werden behandeld, monsters geanalyseerd op antilichaamvorming. Onder de met Boey behandelde proefpersonen die enkelvoudige of herhaalde behandelingen kregen (maximaal drie behandelingen), ontwikkelde één proefpersoon (< 0,1%) bindende antilichamen. Deze proefpersoon kreeg drie behandelingen van 700 eenheden Boey met tussenpozen van 6 weken en testte negatief op neutraliserende antilichamen. Deze proefpersoon vertoonde geen kruisreactiviteit met botulinumtoxine type A. Geen enkele proefpersoon (0%) in de onderzoeken ontwikkelde neutraliserende antilichamen. In het algemeen werden antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's, *anti-drug antibodies*) zeer zelden aangetroffen. Er was geen bewijs voor invloed van ADA's op de veiligheid of werkzaamheid en het risico op kruisreactiviteit met botulinumtoxine type A is laag; de hoeveelheid gegevens is echter nog beperkt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal werden 725 volwassen proefpersonen met matige tot ernstige fronslijnen met activiteit van de musculus corrugator en/of musculus procerus die psychologische impact ondervonden van hun fronslijnen opgenomen in twee gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met identieke opzet (N=498, onderzoek M21-500; N=227, onderzoek M21-508). De volwassen proefpersonen werden ingeschreven op baselinedag 1 (uur 0). Proefpersonen kwamen in aanmerking voor behandeling met Boey bij het bezoek op dag 43 indien aan de herbehandelingscriteria was voldaan, waaronder matige tot ernstige fronslijnen bij volledig fronsen.

In deze twee onderzoeken waren de meeste proefpersonen vrouwen. Alle rassen (wit, zwart, Aziatisch en overige) en etniciteiten (latino en niet-latino) werden opgenomen. De proefpersonen waren tussen de 20 en 81 jaar oud, met een gemiddelde leeftijd van 46 jaar.

Het primaire werkzaamheidsinstrument voor het beoordelen van de ernst van de fronslijnen bij volledig fronsen was de vierpuntsschaal voor gezichtsrimpels (*Facial Wrinkle Scale*, FWS) (0=geen, 1=licht, 2=matig, 3=ernstig) die zowel door de onderzoeker als de proefpersoon werd gebruikt. De beoordelingen door de onderzoeker en door de proefpersoon werden afzonderlijk uitgevoerd.

De co-primaire maatstaf voor werkzaamheid (behandelresponderpercentage) was gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat op dag 7 een verbetering in de ernst van de fronslijnen bij volledig fronsen van ≥ 2 graden ten opzichte van baseline behaalde, gebaseerd op afzonderlijke beoordeling door de onderzoeker en de proefpersoon met de FWS.

Beide co-primaire maatstaven voor werkzaamheid toonden statistisch significante verbeteringen in de Boey-groep vergeleken met de placebogroep voor zowel de onderzoeken M21-500 als M21-508, inclusief alle gerandomiseerde proefpersonen met een baseline FLO-11 Total Transformed Score ≤ 50 . De resultaten zijn hieronder weergegeven (tabel 2).

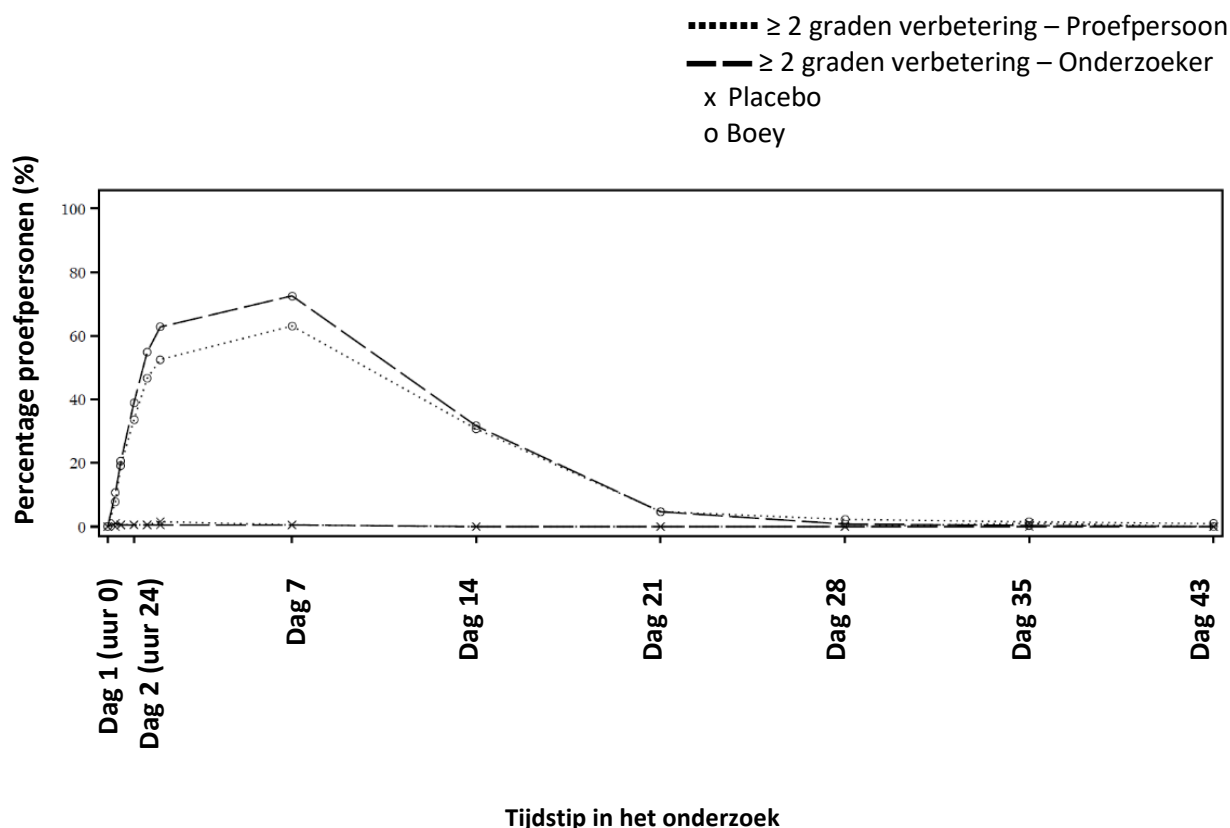
Tabel 2. Co-primaire werkzaamheidseindpunten: beoordeling door onderzoeker en proefpersoon van de ernst van de fronslijnen bij volledig fronsen – responderpercentages (% van de proefpersonen met ≥ 2 graden verbetering op dag 7 ten opzichte van baseline)

	Onderzoek M21-500		Onderzoek M21-508	
	Boey 700 eenheden n (%) 95%-BI	Placebo n (%) 95%-BI	Boey 700 eenheden n (%) 95%-BI	Placebo n (%) 95%-BI
ITT-populatie met FLO-11 Total Transformed Score op baseline ≤ 50	(N=368)	(N=130)	(N=164)	(N=63)
Beoordeling door onderzoeker	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%)
Beoordeling door proefpersoon	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. placebo)

De percentages proefpersonen die na verloop van tijd ≥ 2 graden verbetering behaalden ten opzichte van baseline, zijn weergegeven in figuur 2. De verbetering van de fronslijnen begon binnen enkele uren na de injectie. Het maximale effect werd gezien op dag 7 en de duur van de respons bedroeg 2 tot 3 weken na de injectie van Boey.

Figuur 2. Verbetering ≥ 2 graden ten opzichte van baseline op de FWS volgens beoordeling door de proefpersoon en de onderzoeker van de ernst van fronslijnen bij volledig fronsen na verloop van tijd (dubbelblinde periode) (onderzoek M21-500 en M21-508)



In onderzoek M21-500 en onderzoek M21-508 was de meerderheid van de proefpersonen (724/725) jonger dan 80 jaar. De proefpersonen in deze leeftijdsgroep hadden, zoals beoordeeld door de onderzoeker, een behandelresponderpercentage van 72,7% (386/531) voor Boey en 0,5% (1/193) voor placebo.

In onderzoek M21-500 en M21-508 werden met de secundaire maatstaven voor werkzaamheid de psychologische impact, verbetering ≥ 1 graad van de ernst van de fronslijnen, algehele tevredenheid over de behandeling en tevredenheid met de natuurlijke uitstraling gemeten. Aan de hand van *Facial Line Outcomes* (FLO-11), een vragenlijst met 11 onderdelen, wordt de uiterlijk-gerelateerde psychologische impact van fronslijnen beoordeeld, waaronder hoezeer proefpersonen zich stoorden aan hun fronslijnen, er ouder uitzien dan gewenst, zich onaantrekkelijk voelen, er ouder uitzien dan hun werkelijke leeftijd, er minder aantrekkelijk uitzien, er niet uitgerust uitzien, geen glad ogende huid, er moe uitzien, er gestrest uitzien, er boos uitzien en zich goed voelen over het uiterlijk van het gezicht.

Op dag 7, aan de hand van de totale score van FLO-11, meldde 66,6% van de proefpersonen in onderzoek M21-500 en 61,9% van de proefpersonen in onderzoek M21-508 die Boey kregen verbeteringen in uiterlijk-gerelateerde psychologische impact vergeleken met proefpersonen die een placebo kregen (respectievelijk 8,5% en 7,9%), zoals aangetoond door een verandering van ≥ 20 punten ten opzichte van baseline ($p < 0,0001$ in beide onderzoeken).

In onderdeel 5 van de *Facial Lines Satisfaction Questionnaire* (FLSQ), ‘Algehele tevredenheid met het effect van de behandeling’, meldden op uur 24 meer proefpersonen in onderzoek M21-500 en onderzoek M21-508, respectievelijk 58,7% en 68,5%, *Grotendeels tevreden* of *Zeer tevreden* te zijn over de behandeling met Boey dan het geval was bij proefpersonen die een placebo kregen (respectievelijk 16,2% en 9,9%) ($p < 0,0001$ in beide onderzoeken).

Met betrekking tot het behalen van een natuurlijke uitstraling (onderdeel 4 van de FLSQ) meldden op dag 7 meer proefpersonen in onderzoek M21-500 en onderzoek M21-508, respectievelijk 77,7% en 86,0%, *Grotendeels tevreden* of *Zeer tevreden* te zijn over de behandeling met Boey dan het geval was bij proefpersonen die een placebo kregen (respectievelijk 7,7% en 7,9%) ($p < 0,0001$ in beide onderzoeken).

Boey verminderde ook de ernst van de fronslijnen in rust. In onderzoek M21-500 en onderzoek M21-508 had op baseline respectievelijk 53,0% en 49,4% matige tot ernstige fronslijnen in rust, zoals beoordeeld door de proefpersoon en de onderzoeker. Hiervan vertoonde 64,6% en 63,2% van de met Boey behandelde proefpersonen een respons in rust met geen of milde ernst op dag 7, vergeleken met 8,1% en 10,0% van de met placebo behandelde proefpersonen, zoals beoordeeld door respectievelijk proefpersoon en onderzoeker.

Het responspercentage voor verbetering van fronslijnen was in alle behandelingscycli vergelijkbaar.

Er zijn beperkte klinische fase 3-gegevens beschikbaar over Boey bij patiënten ouder dan 65 jaar. Slechts 7% (38/532) van de proefpersonen was ≥ 65 jaar oud en de responderpercentages op de behandeling op dag 7 waren lager in deze populatie (58% volgens de onderzoeker en 37% volgens de proefpersoon).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van het werkzame bestanddeel

Met behulp van momenteel beschikbare analysetechnologieën is het niet mogelijk om trenibotulinumtoxinE in perifeer bloed te detecteren na intramusculaire injectie in de aanbevolen dosering.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om de carcinogeniciteit en mutageniciteit te beoordelen. Uit niet-klinische toxicologische gegevens uit acute en chronische onderzoeken bleek geen specifiek gevaar voor mensen. In onderzoeken met muizen werden bij supraklinische doses een vermindering van het ademvolume en een toename van het minuutvolume waargenomen. Er werden geen conventionele onderzoeken naar ontwikkelings- en voortplantingstoxiciteit uitgevoerd met Boey.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trehalosedihydraat
Poloxameer 188
L-methionine
L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing

Bij 2 °C - 8 °C werd chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

De injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I-glas injectieflacon met een stop (chlorbutylrubber) en een verzegeling (aluminium).

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te volgen procedure voor reconstitutie

Reconstitueer Boey uitsluitend met steriele, ongeconserveerde 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie. Trek een geschikte hoeveelheid verdunningsmiddel op in een spuit (zie tabel 3).

Tabel 3 Tabel voor verdunning

Toegevoegde hoeveelheid verdunningsmiddel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie	Resulterende dosis (eenheden per 0,1 ml)
1 ml	140

Laat het vacuüm de natriumchlorideoplossing uit de spuit in de injectieflacon trekken, waarbij u de oplossing langzaam en voorzichtig langs de wand van de injectieflacon laat druppelen. Gooi de injectieflacon weg als er bewijs is van vacuümverlies (d.w.z. als er na het inbrengen van de naald geen verdunningsmiddel in de injectieflacon wordt getrokken). Gereconstitueerde Boey is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. De gereconstitueerde oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd op helderheid en de afwezigheid van partikels. Injecteer gereconstitueerde Boey niet indien er partikels zichtbaar zijn.

Dit geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik en alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Te volgen procedure voor injectie van bereid product in spuit

Om een volumetoediening van 0,5 ml te bereiken, moet er voldoende gereconstitueerde oplossing worden opgetrokken in de spuit om volumeverlies door het verwijderen van luchtballen en het primen van de spuit/de naald te compenseren.

- Trek meer dan 0,5 ml van de gereconstitueerde oplossing in een steriele spuit en verwijder eventuele luchtballen.
- Verwijder de naald waarmee het product is opgezogen. Bevestig een naald van passende grootte voor injectie en prime de naald.

Te volgen procedure voor een veilige verwijdering van gebruikte injectieflacons, spuiten en gebruikt materiaal

Alle injectieflacons (ook die met een verstreken houdbaarheidsdatum), spuiten of materialen die bij gebruik in direct contact zijn gekomen met de werkzame stof, moeten worden verwijderd als medisch afval. In gevallen waarin inactivering van het toxine gewenst is (bijvoorbeeld gemorst product), wordt aanbevolen natriumhypochloriet (NaClO) in een concentratie van ten minste 0,7% of een huishoudbleekoplossing van ten minste 10% volume/volume gedurende 10 minuten te gebruiken vóór verwijdering als medisch afval.

Aanbevelingen in geval van een ongeval bij hanteren van botulinumtoxine

Als er zich een ongeval voordoet bij hanteren van het product in poedervorm of na reconstitutie, dienen meteen de onderstaande maatregelen te worden genomen.

- Als er product wordt gemorst, moet dat worden opgeveegd, ofwel met absorberend materiaal gedrenkt in een natriumhypochlorietoplossing in geval van het poederproduct, ofwel met droog absorberend materiaal in geval van gereconstitueerd product.
- Gecontamineerde oppervlakken dienen te worden gereinigd met absorberend materiaal gedrenkt in een natriumhypochlorietoplossing en dienen dan te worden gedroogd.
- Als een injectieflacon breekt, ga dan te werk zoals hierboven vermeld, ruim de stukken glas zorgvuldig op en veeg het product op. Zorg ervoor dat u zich niet snijdt.
- Bij spatten op de huid: wassen met een natriumhypochlorietoplossing en daarna grondig spoelen met veel water.
- Bij spatten in de ogen: de ogen grondig spoelen met veel water of een oplossing om de ogen te spoelen.
- Als u zichzelf verwondt (snijwond, prikongeval), ga dan te werk zoals hierboven vermeld en neem de gepaste medische stappen afhankelijk van de toegediende dosis.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2044/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING
EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Allergan Sales LLC
2525 Dupont Drive
Irvine, Californië 92612
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen am Rhein, Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Boey 1 400 eenheden poeder voor oplossing voor injectie
trenibotulinumtoxinE

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 1 400 eenheden trenibotulinumtoxinE.
Na reconstitutie bevat elke 0,1 ml oplossing 140 eenheden trenibotulinumtoxinE.
De eenheden zijn niet uitwisselbaar met die van andere preparaten van botulinumtoxineproducten.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trehalosedihydraat, poloxameer 188, L-methionine, L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, natriumchloride.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na reconstitutie.
Voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2044/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Boey 1 400 eenheden poeder voor injectie
trenibotulinumtoxinE
IM na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 400 eenheden

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Boey 1.400 eenheden poeder voor oplossing voor injectie trenibotulinumtoxinE

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Boey en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Boey en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Boey bevat de werkzame stof trenibotulinumtoxinE.

Het hoort bij een groep geneesmiddelen die werken als spierontspanners. Het zorgt ervoor dat spieren in de buurt van de injectieplaats tijdelijk niet bewegen.

Boey wordt gebruikt voor de tijdelijke verbetering van het uiterlijk van verticale lijnen tussen de wenkbrauwen (glabellalijnen) die zichtbaar zijn bij maximaal fronsen bij volwassenen bij wie deze lijnen een belangrijke psychologische invloed hebben.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u heeft een langdurige ziekte die de spieren aantast, zoals een bepaalde vorm van spierzwakte (myasthenia gravis) of het syndroom van Lambert-Eaton.
- u heeft roodheid of zwelling (ontsteking) of een infectie op de plek(ken) waar het geneesmiddel geïnjecteerd zal worden.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts mag u Boey niet geven samen met een andere botulinumtoxine. Het gebruik van deze geneesmiddelen op hetzelfde moment is niet onderzocht.

Neem contact op met uw arts voordat u dit medicijn krijgt als:

- u in het verleden een bijwerking heeft gehad van een botulinumtoxineproduct
- u een gezichtsoperatie heeft gehad of een verwonding in uw gezicht heeft

- u binnenkort een gezichtsoperatie zal ondergaan
- uw spieren waarin de injectie zal worden gegeven zwak zijn
- één of beide oogleden hangen (ptosis)
- u bepaalde ziektes heeft die uw zenuwstelsel aantasten (zoals amyotrofe laterale sclerose of motorische neuropathie)
- u in het verleden problemen heeft gehad met slikken (dysfagie)
- u er in het verleden last van heeft gehad dat er voedsel of vloeistof ongewenst in uw luchtwegen terecht kwam (aspiratie)

Injectieplaatsreacties: er kunnen reacties op de injectieplaats optreden nadat Boey u heeft gekregen, zoals:

- Pijn/ongemak
- Minder gevoel bij aanraking, pijn, of warmte en kou
- Gevoelloosheid, tintelingen en prikkelingen
- Zwelling/ontsteking
- Infectie
- Roodheid
- Blauwe plekken
- Bloeden
- Jeuk
- Warmte
- Harde plek op de plaats waar de naald door uw huid is gegaan

De kans dat u een van de bovenstaande klachten krijgt, is groter als u meer behandelingen ondergaat.

Krijgt u last van een van de volgende problemen nadat u Boey heeft gekregen? Vertel het aan uw arts:

- **Allergische reactie:** een allergische reactie is een reactie die uw lichaam heeft op een medicijn. Dit kan klachten veroorzaken zoals netelroos, huiduitslag of koorts. **Neem meteen contact op met uw arts** als u een van de onderstaande klachten heeft. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie.
 - Moeite met ademen, slikken of praten
 - Zwelling, waaronder zwelling van het gezicht of de keel
 - Piepende ademhaling (een fluitend geluid tijdens het ademen)
 - Duizelig zijn of een licht gevoel in het hoofd
 - Kortademig zijn
- **Verspreiding van het effect van toxine naar andere plaatsen:** soms kunnen de effecten van botulinumtoxine zich verspreiden van het injectiegebied naar andere delen van het lichaam. **Neem meteen contact op met uw arts** als u een van de onderstaande klachten heeft.
 - Spierzwakte
 - Moeite met ademen, slikken of praten
 - Ongewenst voedsel of vloeistof in de luchtwegen
- **Minder knipperen** in één of beide ogen. Dit kan leiden tot droogheid en schade aan de buitenste laag van het oog.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Boey wordt niet aanbevolen voor patiënten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Boey nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Waaronder:

- Een ander geneesmiddel dat botulinumtoxines bevat
- Spierverslappers (geneesmiddelen die de spierspanning verminderen)

- Aminoglycoside antibiotica (geneesmiddelen die worden gebruikt om infecties te behandelen) of andere geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op de communicatie tussen zenuwen en spieren
- Anticholinergica (geneesmiddelen die de spierkracht verminderen)

Vraag uw arts om advies voordat u nieuwe geneesmiddelen gaat gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Het wordt niet aanbevolen om Boey te gebruiken als u zwanger bent.

Bent u vóór uw behandeling zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden na uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal met u bespreken of u de behandeling moet voortzetten.

Het is niet bekend of Boey in de moedermelk komt. Borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens behandeling met Boey.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Boey heeft weinig invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Heeft u na het gebruik van Boey hangende oogleden of problemen met zien? Rijd dan niet en gebruik geen machines totdat die klachten weg zijn. Twijfelt u? Vraag dan uw arts of apotheker om advies.

Boey bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Boey mag alleen worden gegeven door artsen met de juiste kwalificaties en kennis van deze behandeling en het gebruik van de benodigde apparatuur.

Boey wordt gegeven als een injectie in de spieren (intramusculair), direct in het betrokken gebied boven en tussen de wenkbrauwen. De gebruikelijke dosering is in totaal 700 eenheden. U zult op elk van de 5 injectieplaatsen (fronslijnen) een injectie krijgen met 140 eenheden Boey.

Boey kan al 8 uur na de injectie beginnen te werken. Het bereikt het volledige effect op dag 7 na de injectie en heeft een korte werkingsduur (2-3 weken). Boey moet af en toe gebruikt worden.

Uw arts zal bepalen wanneer u extra injecties moet krijgen door uw fronslijnen te controleren en na te gaan of u geen bijwerkingen heeft gehad van uw eerdere behandelingen met Boey.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Neem meteen contact op met uw arts als u klachten krijgt die erop wijzen dat u misschien te veel Boey heeft gekregen. Het is mogelijk dat u deze klachten pas een paar dagen na de injectie krijgt. Waaronder:

- Spierzwakte. Dit kan dicht bij of op afstand van de injectieplaats zijn.
- Moeite met ademen, slikken of praten. Dit kan gebeuren omdat de spier niet kan bewegen (spierverlamming).
- Voedsel of vloeistof komt per ongeluk in uw longen terecht omdat de spier niet kan bewegen. Dit kan zorgen voor een longinfectie (aspiratiepneumonie). Dit soort longontsteking kan zorgen voor hoesten, moeite met ademen, pijn op de borst en/of verwarring.
- Hangen van de oogleden.
- Dubbelzien (twee voorwerpen zien terwijl er maar één is).
- Zwak zijn in het hele lichaam.

Als u Boey inslikt of als het per ongeluk wordt ingespoten, ga dan naar uw arts. Uw arts wilt u misschien een aantal dagen heel goed in de gaten houden.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen gezien bij het gebruik van Boey in klinische onderzoeken staan hieronder.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Hangend ooglid (ptose)
- Hangende wenkbrauw (ptose)

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- Optrekken van de buitenkant van de wenkbrauwen (Mephisto-effect)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts is verantwoordelijk voor het bewaren van dit medicijn en het op de juiste wijze weggooien van ongebruikt product. De volgende informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de injectieflacon en de buitenverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar dit geneesmiddel in de koelkast (2 °C - 8 °C). De injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na het mengen van het poeder met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie moet het geneesmiddel meteen worden gebruikt. Het kan maximaal 24 uur in de koelkast worden bewaard (2 °C - 8 °C).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zichtbare deeltjes ziet.

Dit geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik en alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is trenibotulinumtoxinE. Elke injectieflacon bevat 1.400 eenheden trenibotulinumtoxinE.
- De andere stoffen in dit middel zijn trehalosedihydraat, poloxameer 188, L-methionine, L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat en natriumchloride.

Hoe ziet Boey eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Boey is een poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie). Het is een wit poeder of poederbrokken, geleverd in een verpakking van helder glas (injectieflacon).

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen am Rhein, Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor een exemplaar van deze bijsluiter <in braille>, <met grote letters> of <in gesproken versie>.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De eenheden van trenibotulinumtoxinE zijn niet uitwisselbaar met die van andere preparaten van botulinumtoxineproducten.

Bereiding, reconstitutie en hantering

Reconstitueer Boey uitsluitend met steriele, ongeconserveerde 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie. Trek een geschikte hoeveelheid verdunningsmiddel op in een spuit (zie onderstaande tabel).

Tabel voor verdunning

Toegevoegde hoeveelheid verdunningsmiddel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie	Resulterende dosis (eenheden per 0,1 ml)
1 ml	140

Laat het vacuüm de natriumchlorideoplossing uit de spuit in de injectieflacon trekken, waarbij u de oplossing langzaam en voorzichtig langs de wand van de injectieflacon laat druppelen. Gooi de injectieflacon weg als er bewijs is van vacuümverlies (d.w.z. als er na het inbrengen van de naald geen verdunningsmiddel in de injectieflacon wordt getrokken). Gereconstitueerde Boey is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. De gereconstitueerde oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd op helderheid en de afwezigheid van partikels. Injecteer gereconstitueerde Boey niet indien er partikels zichtbaar zijn.

Voor het toedienen van een hoeveelheid van 0,5 ml moet er voldoende gereconstitueerde oplossing worden opgezogen in de spuit om volumeverlies door het verwijderen van luchtbellens en het primen van de spuit/de naald te compenseren.

- Trek meer dan 0,5 ml van de gereconstitueerde oplossing in de steriele spuit en verwijder eventuele luchtbellens.
- Verwijder de naald waarmee het product is opgezogen. Bevestig een naald van passende grootte voor injectie en prime de naald.

Bewaar gereconstitueerde Boey in de koelkast (2 °C - 8 °C) en dien het product na reconstitutie binnen 24 uur toe. Dit geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik en alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Toediening

Injecteer 140 eenheden (0,1 ml) gereconstitueerde Boey intramusculair op elk van de 5 plaatsen: 2 injecties in elke musculus corrugator en 1 injectie in de musculus procerus voor een totale dosis van 700 eenheden.

Overdosering

De symptomen van overdosering manifesteren zich mogelijk niet meteen na de injectie. Overmatige doses kunnen lokale verlamming of verlamming op afstand, algemene en diepe neuromusculaire verlamming veroorzaken.

Na accidentele injectie of orale ingestie of bij vermoeden van overdosering of verspreiding van toxine dient de patiënt gedurende maximaal enkele weken medisch te worden gecontroleerd op progressieve tekenen of symptomen van algemene spierzwakte of spierverlamming, die lokaal of ver van de

injectieplaats kunnen zijn, en onder andere ptosis, diplopie, dysfagie, dysartrie, gegeneraliseerde zwakte of ademhalingsfalen kunnen omvatten.

Overweeg deze patiënten nader medisch te beoordelen en stel onmiddellijk een passende medische behandeling in, wat ziekenhuisopname kan omvatten.

Indien de spieren van de orofarynx en slokdarm zijn aangetast, kan aspiratie optreden, wat kan leiden tot de ontwikkeling van aspiratiepneumonie. Indien de ademhalingsspieren verlamd of genoeg verzwakt raken, kunnen intubatie en ademhalingsondersteuning nodig zijn totdat herstel plaatsvindt. Ondersteunende zorg kan de noodzaak van een tracheostomie en/of langdurige mechanische beademing omvatten, naast andere algemene ondersteunende zorg.

Te volgen procedure voor een veilige verwijdering van gebruikte injectieflacons, spuiten en gebruikt materiaal

Alle injectieflacons (ook die met een verstreken houdbaarheidsdatum), spuiten en/of materialen die bij gebruik in direct contact zijn gekomen met de werkzame stof, moeten worden verwijderd als medisch afval. In gevallen waarin inactivering van het toxine gewenst is (bijvoorbeeld gemorst product), wordt aanbevolen natriumhypochloriet (NaClO) in een concentratie van ten minste 0,7% of een huishoudbleekoplossing van ten minste 10% volume/volume gedurende 10 minuten te gebruiken vóór verwijdering als medisch afval.

Aanbevelingen in geval van een ongeval bij manipulatie van botulinumtoxine

Als er zich een ongeval voordoet bij manipulatie van het product in poedervorm of na reconstitutie, dienen meteen de onderstaande maatregelen te worden genomen.

- Als er product wordt gemorst, moet dat worden opgeveegd, ofwel met absorberend materiaal gedrenkt in een natriumhypochlorietoplossing in geval van het poederproduct, ofwel met droog absorberend materiaal in geval van gereconstitueerd product.
- Gecontamineerde oppervlakken dienen te worden gereinigd met absorberend materiaal gedrenkt in een natriumhypochlorietoplossing en dienen dan te worden gedroogd.
- Als een injectieflacon breekt, ga dan te werk zoals hierboven vermeld, ruim de stukken glas zorgvuldig op en veeg het product op. Zorg ervoor dat u zich niet snijdt.
- Bij spatten op de huid: wassen met een natriumhypochlorietoplossing en daarna grondig spoelen met veel water.
- Bij spatten in de ogen: de ogen grondig spoelen met veel water of een oplossing om de ogen te spoelen.
- Als u zichzelf verwondt (snijwond, prikongeval), ga dan te werk zoals hierboven vermeld en neem de gepaste medische stappen afhankelijk van de toegediende dosis.