

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Boey 1 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 400 jednostek toksyny botulinowej typu E (trenibotulinumtoxinE) wytwarzanej w komórkach *Clostridium botulinum*.

Po rekonstytucji każde 0,1 ml rekonstruowanego roztworu zawiera 140 jednostek toksyny botulinowej typu E (trenibotulinumtoxinE).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań).

Proszek w kolorze białym lub prawie białym, może mieć również postać fragmentów sprasowanego dysku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Boey jest wskazany do przejściowej poprawy wyglądu zmarszczek pionowych między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła), gdy nasilenie zmarszczek ma istotny wpływ psychologiczny na dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Boey może być podawany wyłącznie przez lekarzy mających odpowiednie kwalifikacje i fachową wiedzę w zakresie postępowania w przypadku zmarszczek gładziny czoła oraz posługiwania się wymagającym sprzętem.

Dawkowanie

Ze względu na szybkie działanie i krótki czas trwania produkt leczniczy Boey należy stosować okazjonalnie.

Moc tego produktu leczniczego wyrażona jest w jednostkach, jednostki te nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami dawkowania innych produktów toksyny botulinowej.

Ponowne zastosowanie produktu leczniczego Boey w odstępach czasu krótszych niż co 6 tygodni nie było oceniane i powinno zostać ustalone przez lekarza.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania więcej niż 3 kolejnych wstrzyknięć produktu leczniczego Boey po upływie 18 tygodni nie zostały ocenione.

Podawanie toksyny botulinowej typu A w okresie krótszym niż 30 dni po wstrzyknięciu produktu leczniczego Boey nie zostało ocenione (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności specjalnego dostosowywania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Boey u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie domięśniowe.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, obchodzenia się z fiolkami i ich utylizacji, patrz punkt 6.6.

Instrukcje dotyczące przygotowania i rekonstytucji

Przed wstrzyknięciem domięśniowym należy rozpuścić każdą fiolkę produktu leczniczego Boey w 1 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań niezawierającego konserwantów, aby uzyskać rekonstruowany roztwór o stężeniu 140 jednostek/0,1 ml i całkowitą dawkę leczniczą wynoszącą 700 jednostek w 0,5 ml w przypadku zmarszczek gładziny czoła.

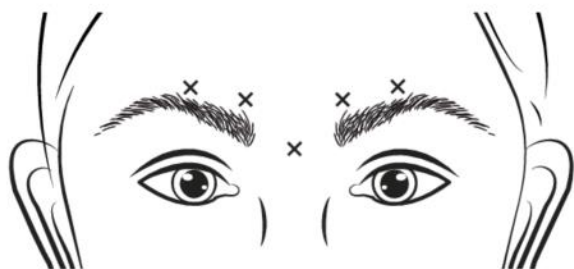
Podanie leku

Wstrzyknąć domięśniowo 140 jednostek (0,1 ml) zrekonstruowanego produktu leczniczego Boey w każde z 5 miejsc, 2 wstrzyknięcia w każdy mięsień marszczący brwi i 1 wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa, aby uzyskać całkowitą dawkę 700 jednostek (patrz Rysunek 1).

Aby zmniejszyć ryzyko powikłań związanych z opadaniem powieki, należy podjąć następujące kroki:

- Unikać wykonywania wstrzyknięć w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej, szczególnie u pacjentów z dobrze rozwiniętymi mięśniami obniżającymi brwi.
- Wstrzyknięcia do mięśnia marszczącego bocznego należy wykonywać co najmniej 1 cm powyżej łuku brwiowego.
- Upewnić się, że wstrzykiwana objętość/dawka jest prawidłowa.

Rysunek 1. Miejsca wstrzyknięć w przypadku zmarszczek gładziny czoła



Przed ponownym wstrzyknięciem produktu leczniczego Boey pracownik personelu medycznego musi się upewnić, że zmarszczki gładziny czoła pacjenta mają nasilenie umiarkowane lub ciężkie przy

maksymalnym zmarszczeniu brwi, a także potwierdzić brak znanych reakcji niepożądanych na produkt leczniczy Boey.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, dowolny produkt zawierający toksynę botulinową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Uogólnione zaburzenia czynności mięśni (np. miastenia rzekomoporażna – ang. *Myasthenia gravis*, zespół Lamberta-Eatona).
- Zakażenie lub stan zapalny w proponowanych miejscach wstrzyknięcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Boey z innymi toksynami botulinowymi nie zostało zbadane i powinno być zabronione (patrz punkt 4.5).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

W bardzo rzadkich przypadkach po wstrzyknięciu toksyny botulinowej może wystąpić reakcja anafilaktyczna. W związku z tym powinna być dostępna adrenalina lub inne środki stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Rozprzestrzenianie się działania toksyny w dalszych lokalizacjach

W niektórych przypadkach skutki działania toksyny botulinowej można zaobserwować poza miejscem wstrzyknięcia. Objawy zgodne z mechanizmem działania toksyny botulinowej mogą obejmować osłabienie mięśniowe, zaburzenia połykania i mowy, zachłystowe zapalenie płuc, trudności w oddychaniu i depresję oddechową. Nie zaleca się podawania tego produktu leczniczego pacjentom ze stwierdzoną w przeszłości dysfagią lub zachłyśnięciem.

Zgłaszano przypadki odpowiadające jatrogennemu zatruciu jadem kielbasianym po wstrzyknięciu innych produktów zawierających toksynę botulinową. Należy zalecić pacjentom i opiekunom natychmiastowe zwrócenie się o pomoc lekarską w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na rozprzestrzenianie się działania toksyny botulinowej lub jeśli wystąpią zaburzenia połykania, mowy lub oddychania (patrz punkt 4.9).

Istniejące wcześniej stany i reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Przed podaniem produktu leczniczego Boey należy zapoznać się z anatomią pacjenta i wszelkimi zmianami w anatomii, które powstały na skutek wcześniejszych zabiegów chirurgicznych.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Boey w przypadku występowania opadania powieki lub gdy w docelowym mięśniu występuje nadmierne osłabienie lub zanik. Po wielokrotnym leczeniu toksyną botulinową można spodziewać się zaniku mięśni będącego następstwem wiotkiego paraliżu leczonych mięśni.

Wstrzyknięcia toksyny botulinowej mogą powodować miejscowy ból, stan zapalny, parestezje, niedoczulicę, tkliwość, obrzęk, rumień, miejscowe zakażenie, krwawienie, zasinienie, uczucie ciepła i (lub) stwardnienie. Ból i (lub) lęk związane z wkłuciem igły mogą powodować reakcje wazowagalne, w tym przejściowe objawowe niedociśnienie tętnicze i omdlenie.

Należy dochować ostrożności, aby mieć pewność, że ten produkt leczniczy nie zostanie wstrzyknięty do naczynia krwionośnego podczas wstrzykiwania go w mięśnie gładziny czoła.

Należy zachować ostrożność, jeśli po wcześniejszych wstrzyknięciach toksyny botulinowej wystąpiły powikłania.

Wielokrotne podania

Wielokrotne podania toksyny botulinowej typu E (trenibotulinumtoxinE) może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zabiegami wstrzykiwania.

Wcześniej istniejące zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Należy również zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Boey u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym lub obwodowymi chorobami nerwowo-mięśniowymi. U pacjentów z zaburzeniami połączenia nerwowo-mięśniowego (w tym nierozpoznanymi w momencie wstrzyknięcia) może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych działań ogólnoustrojowych, w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń oddychania.

Działania niepożądane okulistyczne u pacjentów, którym podano inne produkty zawierające toksynę botulinową

Zgłaszano przypadki zmniejszonej częstotliwości mrugania w wyniku zastosowania innych toksyn botulinowych, co może prowadzić do zespołu suchego oka, narażenia rogówki, trwałych uszkodzeń nabłonka i owrzodzenia rogówki, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerwu czaszkowego VII. Wszelkie uszkodzenia nabłonka należy intensywnie leczyć. Może to wymagać stosowania kropli ochronnych, maści, miękkich soczewek kontaktowych o działaniu leczniczym lub zamknięcia oka za pomocą opaski lub innych środków.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Boey w postaci wstrzyknięć z innymi lekami.

Inne produkty zawierające neurotoksynę botulinową

Skutki podawania różnych serotypów neurotoksyny botulinowej w tym samym czasie nie są znane. Nadmierne osłabienie nerwowo-mięśniowe może nasilić się pod wpływem podania innej toksyny botulinowej przed ustąpieniem działania wcześniej podanej toksyny botulinowej.

Leki zwiotczające mięśnie

Nadmierne osłabienie może zostać spotęgowane przez podanie leków zwiotczających mięśnie przed podaniem toksyny botulinowej lub po jej podaniu, w tym produktu leczniczego Boey.

Aminoglikozydy i inne produkty lecznicze zakłócające przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Działanie produktu leczniczego Boey mogą wzmacniać antybiotyki aminoglikozydowe oraz inne produkty lecznicze wpływające na przewodzenie nerwowo-mięśniowe (np. leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe).

Przeciwwcholinergiczne produkty lecznicze

Zastosowanie przeciwwcholinergicznych produktów leczniczych po podaniu produktu leczniczego Boey, może nasilać ogólnoustrojowe działanie przeciwwcholinergiczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania toksyny botulinowej typu E (trenibotulinumtoxinE) u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Boey nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Boey przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Nie zaleca się stosowania Boey w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych z badań na ludziach czy zwierzętach odnośnie wpływu toksyny botulinowej typu E (trenibotulinumtoxinE) na płodność. Jednakże wykazano, iż toksyna botulinowa typu A upośledza płodność samców i samic zwierząt wyłącznie w dawkach wywołujących nadmierne działanie farmakologiczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Boey wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Istnieje potencjalne ryzyko opadania powieki i zaburzeń widzenia, które mogą mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obejmowały opadanie powieki, opadanie brwi i objaw Mefisto (boczne uniesienie brwi). Zdarzenia te zgłoszono odpowiednio u 0,17%, 0,13% i 0,04% uczestników otrzymujących 700 jednostek produktu leczniczego Boey.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1. Działanie niepożądane na produkt

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane na produkt	Częstość
Zaburzenia oka	Opadanie powieki	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Opadanie brwi	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Objaw Mefisto (boczne uniesienie brwi)	Rzadko

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania mogą nie być widoczne bezpośrednio po wstrzyknięciu. Zbyt duże dawki mogą powodować miejscowe bądź odległe, uogólnione i głębokie porażenie nerwowo-mięśniowe.

W przypadku przypadkowego wstrzyknięcia lub połknięcia lub podejrzenia przedawkowania lub rozprzestrzenienia się toksyny należy monitorować pacjenta przez okres do kilku tygodni pod kątem postępujących objawów ogólnoustrojowego osłabienia mięśni lub porażenia mięśni, które mogą występować w miejscu wstrzyknięcia lub w odległych lokalizacjach i mogą obejmować opadanie powiek, podwójne widzenie, trudności w połykaniu, dysfagię, ogólne osłabienie lub niewydolność oddechową.

Należy rozważyć dalszą diagnostykę tych pacjentów i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować hospitalizację.

Jeżeli dolegliwości obejmą mięśnie części ustnej gardła i przełyku, może dojść do zakrztuszenia się, co może prowadzić do rozwoju zachłystowego zapalenia płuc. W przypadku paralizu lub znacznego osłabienia mięśni oddechowych konieczna może być intubacja i wspomaganie oddychania do czasu wyzdrowienia. Opieka podtrzymująca może obejmować, oprócz standardowej opieki, konieczność wykonania tracheostomii i (lub) zastosowania długotrwałej wentylacji mechanicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zwiotczające mięśnie, inne leki o działaniu obwodowym, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania

Toksyna botulinowa typu E (trenibotulinumtoxinE) wywiera swoje działanie blokując przekazywanie nerwowo-mięśniowe. Po domięśniowym wstrzyknięciu toksyna ulega szybkiemu wiązaniu się ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi na zakończeniach nerwów ruchowych. Po związaniu toksyna jest transportowana przez błonę komórkową na drodze endocytozy receptorowej, a następnie proteolityczny łańcuch lekki zostaje uwolniony do cytozolu, gdzie działa poprzez rozszczepianie SNAP-25, białka presynaptycznego zaangażowanego w dokowanie i fuzję pęcherzyków, niezbędne do uwalniania acetylocholino. Poprzez zaburzenie SNAP-25 toksyna hamuje uwalnianie acetylocholino z zakończeń nerwowych, powodując częściowe chemiczne odnerwienie mięśnia oraz miejscowe zmniejszenie jego aktywności.

Efekty kliniczne działania produktu leczniczego Boey zaczynają być widoczne 8 godzin po wstrzyknięciu z maksymalnym poziomem około 7. dnia po wstrzyknięciu. Efekty ogólnie ustępują w przeciągu 2-3 tygodni, gdy powróci pierwotna aktywność zakończeń nerwowych.

Przeprowadzono badanie fazy I prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w ramach którego podawano sekwencyjnie 700 jednostek produktu leczniczego Boey lub placebo w Dniu 1., a następnie 20 jednostek Allergan toksyny botulinowej typu A (jednostki są właściwe dla toksyny) w Dniu 30. u łącznie 90 pacjentów ze zmarszczkami gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Efekt farmakodynamiczny, oceniany przy użyciu skali nasilenia zmarszczek twarzy (ang. *Facial Wrinkle Scale*, FWS), był podobny w obu grupach niezależnie od tego, czy uczestnik początkowo otrzymał produkt leczniczy Boey, czy placebo.

Immunogenność

W pięciu badaniach dotyczących zmarszczek gładziny czoła dokonano analizy próbek pod kątem obecności przeciwciał u 2104 uczestników otrzymujących produkt leczniczy Boey. Wśród uczestników otrzymujących produkt leczniczy Boey, którzy otrzymali pojedyncze lub powtarzane (do trzech) zabiegi, u jednego uczestnika (< 0,1%) wykształciły się przeciwciała wiążące. Tego uczestnika poddano trzem zabiegom po 700 jednostek produktu leczniczego Boey w 6-tygodniowych odstępach, a wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był ujemny. U tego uczestnika nie zaobserwowano reakcji krzyżowej na toksynę botulinową typu A. We wszystkich badaniach u żadnego uczestnika (0%) nie wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Ogólnie, przeciwciała przeciwekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) wykrywano bardzo rzadko. Nie ma dowodów na wpływ ADA na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność, a ryzyko reakcji krzyżowej na toksynę botulinową typu A jest niskie. Jednak dane na ten temat są nadal ograniczone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do dwóch randomizowanych, wielośrodkowych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo, badań o identycznym schemacie (N=498, badanie M21-500; N=227, badanie M21-508) włączono łącznie 725 dorosłych uczestników ze zmarszczkami gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego związanymi z aktywnością mięśnia marszczącego i (lub) mięśnia podłużnego nosa, na które zmarszczki gładziny czoła miały wpływ psychologiczny na uczestnika. Osoby dorosłe włączono w punkcie początkowym, czyli w Dniu 1. badania (godzina 0). Uczestnicy kwalifikowali się do leczenia produktem leczniczym Boey podczas wizyty w Dniu 43., jeśli spełnili kryteria ponownego leczenia, w tym zmarszczki gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

W tych dwóch badaniach większość uczestników stanowiły kobiety. W badaniu uwzględniono wszystkie rasy (białą, czarną, azjatycką i inne) oraz grupy etniczne (Latynosi i grupy inne niż Latynosi). Uczestnicy mieli od 20 do 81 lat, średnia wieku wyniosła 46 lat.

Głównym narzędziem oceny skuteczności stosowanego do oceny nasilenia zmarszczek gładziny czoła przy maksymalnym zmarszczeniu była 4-punktowa skala nasilenia zmarszczek twarzy (FWS) (0 = brak, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie) używana zarówno przez badacza, jak i uczestnika. Oceny badacza i uczestnika zostały przeprowadzone niezależnie.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności (wskaźnik odpowiedzi na leczenie) zdefiniowano jako odsetek uczestników, u których uzyskano ≥ 2 -stopniową poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie nasilenia zmarszczek gładziny czoła przy maksymalnym zmarszczeniu brwi w Dniu 7., w oparciu o oceny badacza i uczestnika przeprowadzone osobno przy użyciu skali FWS.

Obydwa równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności wykazały statystycznie znaczącą poprawę w grupie otrzymującej produkt leczniczy Boey w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w obydwu badaniach M21-500 oraz M21-508, włączając wszystkich

zrandomizowanych uczestników z całkowitym wynikiem przekształcenia względem wartości początkowej $FLO-11 \leq 50$. Wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 2).

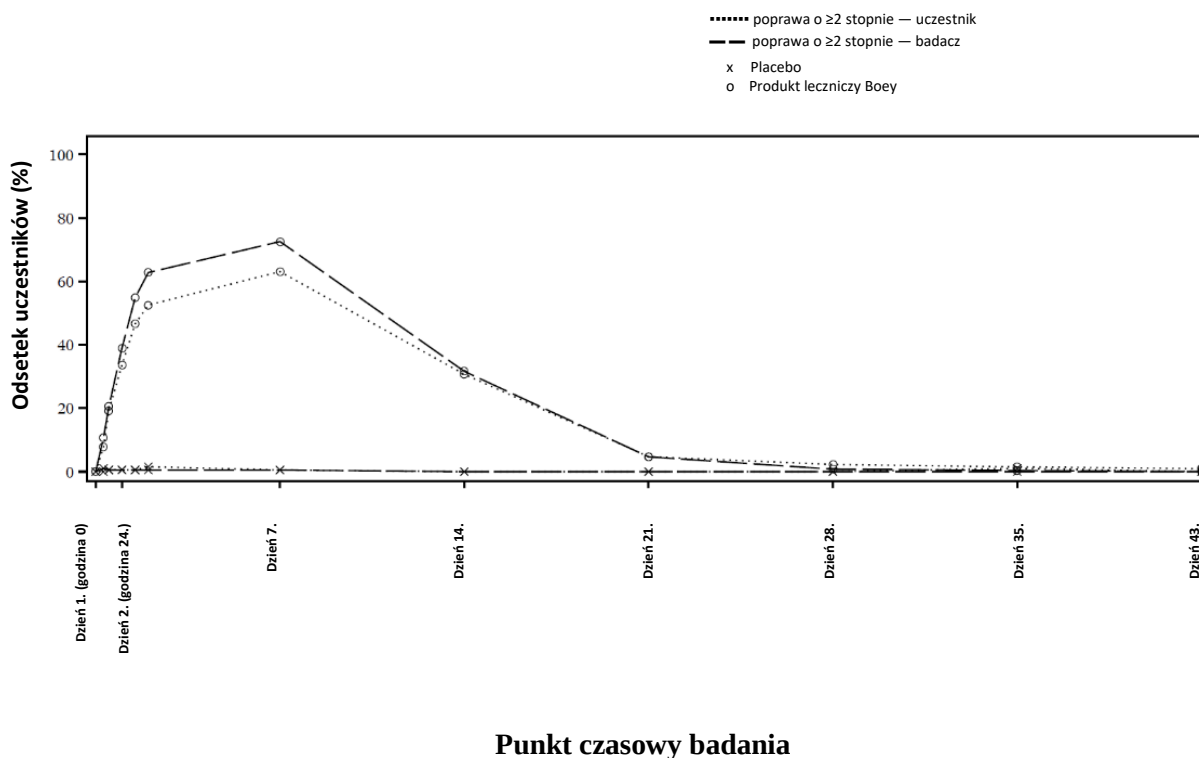
Tabela 2. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności: Ocena przez badacza i pacjenta nasilenia zmarszczek gładziny czoła przy maksymalnym zmarszczeniu brwi — wskaźniki odpowiedzi (% uczestników, którzy osiągnęli poprawę o ≥ 2 stopnie względem wartości początkowej w Dniu 7.)

	Badanie M21-500		Badanie M21-508	
	Boey 700 jednostek n (%) 95% CI	Placebo n (%) 95% CI	Boey 700 jednostek n (%) 95% CI	Placebo n (%) 95% CI
Populacja ITT (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) z całkowitym wynikiem przekształcenia względem wartości początkowej FLO- 11 ≤ 50	(N=368)		(N=130)	(N=164) (N=63)
Ocena badacza	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%)
Ocena uczestnika	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%)

* $p < 0,0001$ (Produkt leczniczy Boey vs. placebo)

Odsetki uczestników, u których uzyskano poprawę o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości początkowych na przestrzeni czasu, przedstawiono na Rysunku 2. Poprawa wyglądu zmarszczek gładziny czoła rozpoczęła się w ciągu kilku godzin po wstrzyknięciu. Maksymalny efekt zaobserwowano Dnia 7., a czas trwania odpowiedzi wynosił od 2 do 3 tygodni po wstrzyknięciu produktu leczniczego Boey.

Rysunek 2. Poprawa o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości początkowych w skali FWS według oceny nasilenia zmarszczek gładzizny czoła przy maksymalnym zmarszczeniu brwi w czasie (okres metody podwójnie ślepej próby) według uczestnika i badacza (badania M21-500 i M21-508)



W badaniach M21-500 i M21-508 większość uczestników (724/725) była w wieku poniżej 80 lat. W ocenie badacza, u uczestników z tej grupy wiekowej odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 72,7% (386/531) w przypadku produktu leczniczego Boey i 0,5% (1/193) w przypadku placebo.

W badaniach M21-500 i M21-508 drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności służyły do oceny psychologicznego wpływu na pacjenta, poprawy nasilenia zmarszczek gładzizny czoła o ≥ 1 stopień, ogólnego zadowolenia z leczenia i zadowolenia z naturalnego wyglądu. Jedenastoelementowy kwestionariusz oceny zmarszczek twarzy (FLO-11) służy do oceny wpływu wyglądu związanego ze zmarszczkami gładzizny czoła na stan psychologiczny pacjenta, w tym: stopnia, w jakim zmarszczki gładzizny czoła przeszkadzają uczestnikowi, oceny wyglądu starzej niż uczestnik chciałby wyglądać, poczucia nieatrakcyjności, oceny wyglądu przez uczestnika na starszego niż w rzeczywistości, mniejszej atrakcyjności, wrażenia braku wypoczęcia, braku gładkiego wyglądu skóry, wyglądu uczestnika na zmęczonego, wyglądu uczestnika na zestresowanego, wyglądu uczestnika na zagniewanego i samopoczucia pod względem wyglądu twarzy.

Na podstawie łącznych wyników FLO-11 66,6% uczestników badania M21-500 i 61,9% uczestników badania M21-508 zgłosiło poprawę w zakresie psychologicznych aspektów związanych z wyglądem w przypadku produktu leczniczego Boey w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi placebo (odpowiednio 8,5% i 7,9%) w Dniu 7., co oceniono na podstawie zmiany ≥ 20 punktów względem wartości początkowej ($p < 0,0001$ w obu badaniach).

Na podstawie kwestionariusza dotyczącego zadowolenia z wyników leczenia zmarszczek twarzy (ang. *Facial Lines Satisfaction Questionnaire*, FLSQ) stwierdzono, że większa liczba uczestników badań M21-500 i M21-508, odpowiednio 58,7% i 68,5%, zgłosiła ogólne zadowolenie z efektów leczenia (element 5) jako „przeważnie zadowolony” lub „bardzo zadowolony” w przypadku zastosowania produktu leczniczego Boey w porównaniu do osób otrzymujących placebo (odpowiednio 16,2% i 9,9%) w godzinie 24. ($p < 0,0001$ w obu badaniach).

W przypadku zadowolenia z uzyskania naturalnego wyglądu (element 4 kwestionariusza FLSQ) większa liczba uczestników badań M21-500 i M21-508, odpowiednio 77,7% i 86,0%, zgłosiła poziom „przeważnie zadowolony” lub „bardzo zadowolony” w przypadku zastosowania produktu leczniczego Boey w porównaniu do osób otrzymujących placebo (odpowiednio 7,7% i 7,9%) w Dniu 7. ($p < 0,0001$ w obu badaniach).

Produkt leczniczy Boey łagodzi również nasilenie zmarszczek gładziny czoła w stanie spoczynku. W badaniach M21-500 i M21-508 u 53,0% i 49,4% uczestników stwierdzono umiarkowane lub głębokie zmarszczki gładziny czoła w stanie spoczynku w punkcie początkowym, zgodnie z oceną odpowiednio uczestnika i badacza. Spośród nich 64,6% i 63,2% uczestników otrzymujących produkt leczniczy Boey uzyskało odpowiedź w stanie spoczynku z nasileniem zmarszczek od braku do łagodnych w Dniu 7., w porównaniu z 8,1% i 10,0% pacjentów otrzymujących placebo, zgodnie z oceną odpowiednio uczestnika i badacza.

Odsetek odpowiedzi pod względem poprawy nasilenia zmarszczek gładziny czoła był podobny we wszystkich cyklach leczenia.

Dane kliniczne fazy 3 dotyczące stosowania produktu leczniczego Boey u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Jedynie 7% (38/532) uczestników było w wieku ≥ 65 lat, a wskaźnik odpowiedzi na leczenie w Dniu 7. był niższy w tej grupie wiekowej (58% według badacza i 37% według uczestnika).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnej

Przy użyciu obecnie dostępnych technologii analitycznych nie jest możliwe wykrycie toksyny botulinowej typu E (trenibotulinumtoxinE) we krwi obwodowej po domięśniowym wstrzyknięciu w zalecanej dawce.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach mających na celu ocenę rakotwórczości i mutagenności. Dane z nieklinicznych badań toksykologicznych nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie badań skutków ostrych i przewlekłych. W badaniach na myszach zaobserwowano zmniejszenie objętości oddechowej i zwiększenie objętości minutowej po podaniu dawek większych niż zalecane. Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań toksyczności rozwojowej i reprodukcji produktu leczniczego Boey.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dwuwodzian trehalozy
Poloksamer 188
L-metionina
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny przechowywania w temperaturze 2°C – 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu, jednak nie powinno to być dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem (guma chlorobutyłowa) i wieczkiem (aluminium).

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Procedura postępowania podczas rekonstytucji

Produkt leczniczy Boey należy rekonstruować wyłącznie przy użyciu jałowego, niezawierającego środków konserwujących 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Nabrać do strzykawki odpowiednią ilość rozpuszczalnika (patrz Tabela 3).

Tabela 3 Tabela rozcieńczeń

Po dodaniu roztworu chlorku sodu (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań)	Uzyskana dawka (jednostki na 0,1 ml)
1 ml	140

Począć, aż roztwór chlorku sodu zostanie zassany przez podciśnienie ze strzykawki do fiolki i pozwolić mu powoli i delikatnie spływać po ściankach fiolki. W przypadku stwierdzenia utraty podciśnienia (tj. jeśli rozpuszczalnik nie został zassany do fiolki po wbiciu igły) należy wyrzucić fiolkę. Produkt leczniczy Boey po rekonstytucji to przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. Po rekonstytucji należy przeprowadzić kontrolę wizualną roztworu przed użyciem pod kątem klarowności i braku cząstek stałych. Nie wstrzykiwać produktu leczniczego Boey po rekonstytucji, jeśli widoczne są cząstki stałe.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Procedura przygotowania strzykawki do wstrzyknięcia

Aby uzyskać objętość podania 0,5 ml, do strzykawki należy nabrać odpowiednią ilość roztworu po rekonstytucji, uwzględniającą utratę objętości powstałą na skutek usunięcia pęcherzyków powietrza i wstępnego napełnienia strzykawki/igły.

- Pobrać do jałowej strzykawki więcej niż 0,5 ml roztworu po rekonstytucji i usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza.
- Zdjąć igłę, za której pomocą pobrano produkt. Założyć igłę o odpowiednim rozmiarze i wstępnie napełnić igłę.

Procedura bezpiecznej utylizacji zużytych fiolek, strzykawek i materiałów

Wszystkie fiolki (w tym przeterminowane fiolki), strzykawki lub materiały użyte w bezpośrednim kontakcie z substancją czynną należy zutylizować jako odpad medyczny. W przypadkach, gdy pożądana jest dezaktywacja toksyny (np. w razie rozlanych płynów) zaleca się stosowanie podchlorynu sodu (NaClO) w stężeniu nie mniejszym niż 0,7% lub roztworu wybielacza gospodarczego w stężeniu nie mniejszym niż 10% objętość/objętość przez 10 minut przed utylizacją jako odpad medyczny.

Zalecenia w razie wypadku podczas stosowania toksyny botulinowej

W razie wypadku podczas pracy z produktem, niezależnie od tego, czy jest on w postaci proszku, czy po rekonstytucji, należy natychmiast podjąć odpowiednie działania opisane poniżej.

- Wszelkie rozlane płyny należy wytrzeć: albo za pomocą materiału chłonnego nasączonego roztworem podchlorynu sodu w przypadku produktu w proszku, albo za pomocą suchego materiału chłonnego w przypadku produktu po rekonstytucji.
- Zanieczyszczone powierzchnie należy oczyścić materiałem chłonnym nasączonym roztworem podchlorynu sodu, a następnie osuszyć.
- W razie stłuczenia fiolki należy postępować zgodnie z powyższymi instrukcjami, ostrożnie zebrać odłamki szkła, unikając zranienia skóry i wytrzeć produkt.
- W razie kontaktu ze skórą należy przemyć ją roztworem podchlorynu sodu, a następnie dokładnie spłukać dużą ilością wody.
- W razie dostania się produktu do oczu należy je dokładnie przepłukać dużą ilością wody lub roztworem do przemywania oczu.
- W razie zranienia (skaleczenia, ukłucia), należy postępować jak wyżej i podjąć odpowiednie kroki medyczne w zależności od wstrzykniętej dawki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2044/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Allergan Sales, LLC
2525 Dupont Drive
Irvine, Kalifornia 92612
Stany Zjednoczone Ameryki

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedkładać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Boey 1 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
toksyna botulinowa typu E (trenibotulinumtoxinE)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 1 400 jednostek toksyny botulinowej typu E (trenibotulinumtoxinE).
Po rekonstytucji każde 0,1 ml roztworu zawiera 140 jednostek toksyny botulinowej typu E (trenibotulinumtoxinE).
Te jednostki nie mogą być stosowane zamiennie z innymi produktami zawierającymi toksynę botulinową.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Dwuwodzian trehalozy, poloksamer 188, L-metionina, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sodu chlorek.
Więcej informacji, patrz Ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe po rekonstytucji.
Tylko do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Otworzyć tutaj

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2044/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Boey 1 400 jednostek proszek do wstrzykiwań
toksyna botulinowa typu E (trenibotulinumtoxinE)
im. po rekonstytucji

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 400 jednostek

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Boey 1 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań toksyna botulinowa typu E (trenibotulinumtoxinE)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Boey i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Boey
3. Jak stosować lek Boey
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Boey
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Boey i w jakim celu się go stosuje

Lek Boey zawiera substancję czynną toksynę botulinową typu E (trenibotulinumtoxinE).

Należy do grupy leków zwiotczających mięśnie. Zapobiega przejściowo poruszaniu się mięśni w okolicy wstrzyknięcia.

Lek Boey jest używany w celu przejściowej poprawy wyglądu pionowych zmarszczek pomiędzy brwiami (zmarszczki gładzizny czoła) widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi u osób dorosłych, u których zmarszczki mają istotny wpływ psychologiczny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Boey

Kiedy nie stosować leku Boey

- jeśli pacjent ma uczulenie na toksynę botulinową typu E (trenibotulinumtoxinE) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek przewlekłe choroby mięśni, takie jak miastenia lub zespół Lamberta-Eatona
- jeżeli w miejscu planowanego wstrzyknięcia występuje zaczerwienienie lub obrzęk (stan zapalny) lub zakażenie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz nie powinien podawać leku Boey jednocześnie z innymi lekami zawierającymi toksynę botulinową. Nie oceniono jednoczesnego stosowania tych leków.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Boey należy omówić to z lekarzem, jeżeli:

- w przeszłości u pacjenta wystąpiły działania niepożądane po zastosowaniu jakiegokolwiek leku zawierającego toksynę botulinową
- pacjent przeszedł zabieg chirurgiczny twarzy lub doznał urazu twarzy
- pacjent planuje zabieg chirurgiczny twarzy w niedalekiej przyszłości
- mięśnie, w które ma zostać podane wstrzyknięcie, są osłabione
- u pacjenta występuje opadanie jednej lub obu powiek (ptoza)
- u pacjenta występują choroby, które wpływają na układ nerwowy (takie jak stwardnienie zanikowe boczne lub neuropatia ruchowa)
- u pacjenta występowały w przeszłości problemy z połykaniem (dysfagia)
- u pacjenta występowały w przeszłości przypadki przedostawania się jedzenia lub płynu do dróg oddechowych (zachłyśnięcie)

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: może dojść do reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podaniu leku Boey, w tym do pojawienia się reakcji takich jak:

- ból/dyskomfort
- zmniejszone czucie dotyku, bólu oraz ciepła i zimna
- drętwienie, mrowienie, uczucie „igiełek”
- obrzęk/stan zapalny
- zakażenie
- zaczerwienienie
- zasinienie
- krwawienie
- świąd
- uczucie ciepła
- stwardnienie w miejscu wprowadzenia igły w skórę

Ryzyko wystąpienia któregoś z powyższych objawów wzrasta wraz z liczbą otrzymanych zabiegów.

Po podaniu leku Boey należy poinformować lekarza, jeżeli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- **Reakcje alergiczne:** Reakcja alergiczna to reakcja organizmu na lek. Może ona powodować objawy takie jak pokrzywka, wysypka lub gorączka. **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** w przypadku wystąpienia któregoś z poniższych objawów ciężkiej reakcji alergicznej.
 - Trudności z oddychaniem, połykaniem lub mową.
 - Obrzęki, w tym obrzęk twarzy lub gardła.
 - Świszczący oddech (dźwięk gwizdania powstający podczas oddychania).
 - Zawroty głowy lub uczucie oszołomienia.
 - Dusznosć.
- **Rozprzestrzenianie się działania toksyny w dalszych lokalizacjach:** Czasami efekty działania toksyny botulinowej mogą rozprzestrzeniać się z miejsca wstrzyknięcia do innych obszarów ciała. **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** w przypadku wystąpienia któregoś z poniższych objawów.
 - Osłabienie mięśni.
 - Trudności z oddychaniem, połykaniem lub mową.
 - Niepożądane dostawianie się pokarmów lub płynów do dróg oddechowych.
- **Zmniejszona częstość mrugania** w jednym lub obu oczach, które może prowadzić do **suchości i uszkodzenia zewnętrznej warstwy oka.**

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Boey pacjentom w wieku poniżej 18 lat.

Lek Boey a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować; dotyczy to również leków takich jak:

- Inny lek zawierający toksyny botulinowe
- Leki zwiadcujące mięśnie (leki, które zmniejszają napięcie mięśniowe)
- Antybiotyki aminoglikozydowe (leki stosowane w leczeniu zakażeń) lub inne leki mogące wpływać na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe
- Leki przeciwcholinergiczne (leki zmniejszające siłę mięśni)

Przed rozpoczęciem przyjmowania nowych leków należy skonsultować się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Boey, jeżeli pacjentka jest w ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko przed leczeniem, lub zajdzie w ciążę po leczeniu, powinna poradzić się lekarza. Lekarz omówi z pacjentką kwestię, czy należy kontynuować leczenie.

Nie wiadomo czy lek Boey przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku Boey.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Boey w niewielkim stopniu wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jeżeli po zastosowaniu leku Boey u pacjenta wystąpi opadanie powiek lub problemy ze wzrokiem, nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów. W razie wątpliwości należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Lek Boey zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Boey

Lek Boey może być podawany wyłącznie przez lekarzy mających odpowiednie kwalifikacje i wiedzę w zakresie tej metody leczenia oraz stosowania wymaganego sprzętu.

Lek Boey jest podawany jako wstrzyknięcie w mięśnie (domięśniowo), w bezpośrednio leczony obszar ponad i pomiędzy brwiami. Najczęściej stosowaną dawką jest 700 jednostek łącznie. W ramach wstrzyknięcia zostanie podanych 140 jednostek leku Boey w każde z 5 miejsc wstrzyknięcia (zmarszczki gładziny czoła).

Lek Boey może zacząć działać szybko, nawet po 8 godzinach od podania z maksymalnym nasileniem działania w 7. dniu po podaniu, po czym ulega zmniejszeniu (2-3 tygodnie). Lek Boey należy stosować okazjonalnie.

Decyzję o tym, kiedy należy przyjąć dodatkowe wstrzyknięcia leku podejmuje lekarz na podstawie kontroli zmarszczek gładziny czoła i potwierdzenia, że u pacjenta nie wystąpiły żadne działania niepożądane na wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leku Boey.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Boey

W przypadku zauważenia objawów wskazujących na przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Boey **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Objawy te mogą wystąpić nawet kilka dni po wstrzyknięciu i obejmują:

- Osłabienie mięśni. Może ono wystąpić w pobliżu miejsca wstrzyknięcia lub w miejscach oddalonych.
- Trudności z oddychaniem, połykaniem lub mową. Mogą one wynikać z faktu, że mięsień nie może się poruszać (porażenie mięśnia).
- Przypadkowe dostawanie się pokarmów lub płynów do płuc, ponieważ mięsień nie jest w stanie się poruszać, co może prowadzić do infekcji płuc (zachłystowe zapalenie płuc). Ten rodzaj zapalenia płuc może powodować kaszel, trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej i (lub) splątanie.
- Opadanie powiek.
- Podwójne widzenie (widzenie dwóch przedmiotów, chociaż w rzeczywistości istnieje tylko jeden).
- Ogólne osłabienie ciała.

W przypadku połknięcia lub przypadkowego wstrzyknięcia leku Boey należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może przeprowadzić dokładną, trwającą kilka dni obserwację.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych leku Boey.

Niezbyt często: mogą wystąpić u do 1 na 100 osób

- Opadająca powieka
- Opadająca brew

Rzadko: mogą wystąpić u do 1 na 1 000 osób

- Uniesienie zewnętrznych kątek brwi (objaw Mefisto)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Boey

Lekarz odpowiada za przechowywanie tego leku i prawidłową utylizację niezużytego leku. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku tekturowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek przechowywać w lodówce (2°C –8°C).

Fiolkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po zmieszaniu proszku z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, należy natychmiast użyć tak przygotowany lek. Można go jednak przechowywać w lodówce (2°C –8°C) przez maksymalnie 24 godziny.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się w nim widoczne cząstki stałe. Lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych odpadów. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Boey

- Substancją czynną leku jest toksyna botulinowa typu E (trenibotulinumtoxinE). Każda fiolka zawiera 1 400 jednostek toksyny botulinowej typu E (trenibotulinumtoxinE).
- Pozostałe składniki to: dwuwodzian trehalozy, poloksamer 188, L-metionina, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sodu chlorek.

Jak wygląda lek Boey i co zawiera opakowanie

Lek Boey to proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań). Jest to proszek w kolorze białym lub pokruszony sprasowany dysk umieszczony w przezroczystym szklanym pojemniku (fiolce).

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Nederland

AbbVie B.V.

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Aby wysłuchać tej ulotki lub uzyskać egzemplarz <w alfabecie Braille'a>, <w wersji z dużą czcionką> lub <w formie audio>, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu/>.

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

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Jednostki mocy produktu leczniczego Boey nie mogą być stosowane zamiennie z innymi produktami zawierającymi toksynę botulinową.

Przygotowanie, rekonstytucja i obchodzenie się z produktem

Produkt leczniczy Boey należy rekonstruować wyłącznie przy użyciu jałowego, niezawierającego środków konserwujących 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Nabrać do strzykawki odpowiednią ilość rozpuszczalnika (patrz tabela poniżej).

Tabela rozcieńczeń

Po dodaniu rozpuszczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań)	Uzyskana dawka (jednostki na 0,1 ml)
1 ml	140

Począć, aż roztwór chlorku sodu zostanie zassany przez podciśnienie ze strzykawki do fiolki i pozwolić mu powoli i delikatnie spływać po ściankach fiolki. W przypadku stwierdzenia utraty podciśnienia (tj. jeśli rozpuszczalnik nie został zassany do fiolki po wbiciu igły) należy wyrzucić fiolkę.

Produkt leczniczy Boey po rekonstytucji to przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. Roztwór po rekonstytucji należy przed użyciem skontrolować wizualnie pod kątem klarowności i braku cząstek stałych. Nie wstrzykiwać produktu leczniczego Boey po rekonstytucji, jeśli widoczne są cząstki stałe.

Aby uzyskać objętość podania 0,5 ml, do strzykawki należy nabrać odpowiednią ilość roztworu po rekonstytucji, uwzględniającą utratę objętości powstałą na skutek usunięcia pęcherzyków powietrza i wstępnego napełnienia strzykawki/igły.

- Pobrać do jałowej strzykawki więcej niż 0,5 ml roztworu po rekonstytucji i usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza.
- Zdjąć igłę, za której pomocą pobrano produkt. Założyć igłę o odpowiednim rozmiarze i wstępnie napełnić igłę.

Produkt leczniczy Boey po rekonstytucji należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) i podać w ciągu 24 godzin od rekonstytucji. Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Podanie produktu leczniczego

Wstrzyknąć domięśniowo 140 jednostek (0,1 ml) zrekonstruowanego produktu leczniczego Boey w każde z 5 miejsc, 2 wstrzyknięcia w każdy mięsień marszczący brwi i 1 wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa, aby uzyskać całkowitą dawkę 700 jednostek.

Przedawkowanie

Objawy przedawkowania mogą nie być widoczne bezpośrednio po wstrzyknięciu. Zbyt duże dawki mogą powodować miejscowe bądź odległe, uogólnione i głębokie porażenie nerwowo-mięśniowe.

W przypadku przypadkowego wstrzyknięcia lub połknięcia lub podejrzenia przedawkowania lub rozprzestrzenienia się toksyny, pacjent powinien być monitorowany przez okres do kilku tygodni pod

kątem postępujących objawów ogólnoustrojowego osłabienia mięśni lub porażenia mięśni, które mogą występować w miejscu wstrzyknięcia lub w odległych lokalizacjach i mogą obejmować opadanie powiek, podwójne widzenie, trudności w połykaniu, dyzartrię, ogólne osłabienie lub niewydolność oddechową.

Należy rozważyć dalszą diagnostykę tych pacjentów i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować hospitalizację.

Jeżeli dolegliwości obejmą mięśnie części ustnej gardła i przełyku, może dojść do zakrztuszenia się, co może prowadzić do rozwoju zachłystowego zapalenia płuc. W przypadku paraliżu lub znacznego osłabienia mięśni oddechowych konieczna może być intubacja i wspomaganie oddychania do czasu wyzdrowienia. Opieka podtrzymująca może obejmować, oprócz standardowej opieki, konieczność wykonania tracheostomii i (lub) zastosowania długotrwałej wentylacji mechanicznej.

Procedura bezpiecznej utylizacji zużytych fiolek, strzykawek i materiałów

Wszystkie fiolki (w tym przeterminowane fiolki), strzykawki i (lub) materiały użyte w bezpośrednim kontakcie z substancją czynną należy zutylizować jako odpad medyczny. W przypadkach, gdy pożądana jest dezaktywacja toksyny (np. w razie rozlanych płynów) zaleca się stosowanie podchlorynu sodu (NaClO) w stężeniu nie mniejszym niż 0,7% lub roztworu wybielacza gospodarczego w stężeniu nie mniejszym niż 10% objętość/objętość przez 10 minut przed utylizacją jako odpad medyczny.

Zalecenia w razie wypadku podczas stosowania toksyny botulinowej

W razie wypadku podczas pracy z produktem, niezależnie od tego, czy jest on w postaci proszku, czy po rekonstytucji, należy natychmiast podjąć odpowiednie działania opisane poniżej.

- Wszelkie rozlane płyny należy wytrzeć: albo za pomocą materiału chłonnego nasączonego roztworem podchlorynu sodu w przypadku produktu w proszku, albo za pomocą suchego materiału chłonnego w przypadku produktu po rekonstytucji.
- Zanieczyszczone powierzchnie należy oczyścić materiałem chłonnym nasączonym roztworem podchlorynu sodu, a następnie osuszyć.
- W razie stłuczenia fiolki należy postępować zgodnie z powyższymi instrukcjami, ostrożnie zebrać odłamki szkła, unikając zranienia skóry i wytrzeć produkt.
- W razie kontaktu ze skórą należy przemyć ją roztworem podchlorynu sodu, a następnie dokładnie spłukać dużą ilością wody.
- W razie dostania się produktu do oczu należy je dokładnie przepłukać dużą ilością wody lub roztworem do przemywania oczu.
- W razie zranienia (skaleczenia, ukłucia), należy postępować jak wyżej i podjąć odpowiednie kroki medyczne w zależności od wstrzykniętej dawki.