

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.

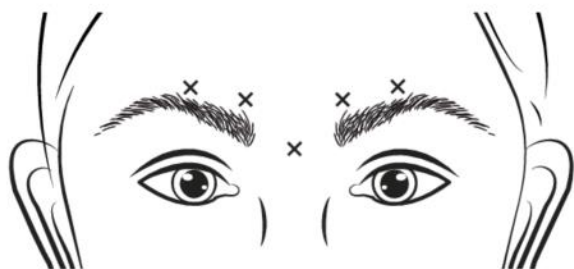
Podanie leku

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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 przeciwciałowe (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, wieloośrodkowych, 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).

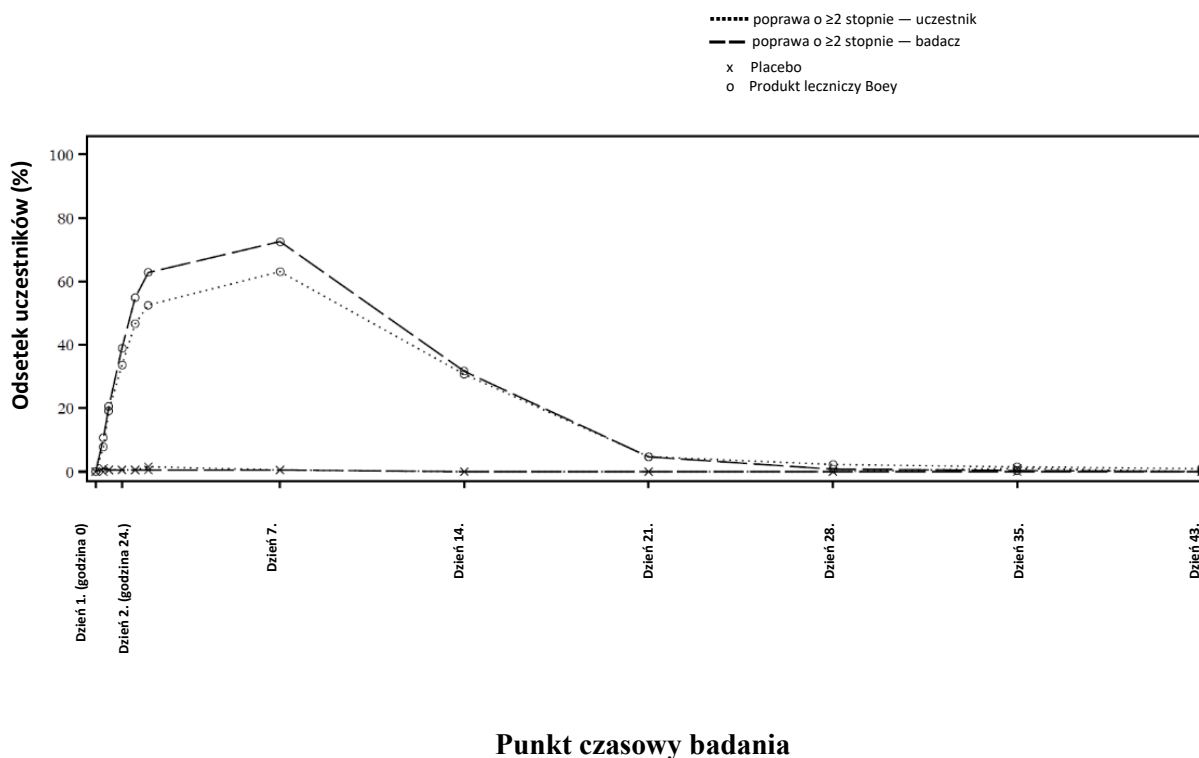
Tabela 2. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności: Ocena przez badacza i pacjenta nasilenia zmarszczek gładzizny czoła przy maksymalnym zmarszczeniu brwi — wskaźniki odpowiedzi (% uczestników, którzy osiągnęli poprawę o ≥ 2 stopnie względem wartości początkowej w Dniu 7.)

	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)
Ocena badacza	265 (72,1%)* (67,5%, 76,7%)		1 (0,8%) (0,0%, 4,2%)	121 (73,6%)* (66,8%, 80,4%)
Ocena uczestnika	224 (61,0%)* (55,9%, 66,0%)		1 (0,8%) (0,0%, 4,2%)	111 (67,9%)* (60,7%, 75,0%)

* $p < 0,0001$ (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 gładzizny 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 rozpuszczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań)	Uzyskana dawka (jednostki na 0,1 ml)
1 ml	140

Poczekać, 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, uwzględniając 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: 15 lipca 2026

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

07/2026

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