

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Boey 1 400 jednotek prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 400 jednotek trenibotulotoxinu typu E produkovaného v buňkách *Clostridium botulinum*.

Po rekonstituci obsahuje každých 0,1 ml rekonstituovaného roztoku 140 jednotek trenibotulotoxinu typ E.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Bílý až téměř bílý prášek, který může také vypadat jako rozlomený koláček.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Boey je indikován k dočasnému zlepšení vzhledu středně výrazných až výrazných vrásek mezi obočím, které jsou patrné při maximálním zamračení (glabellární vrásky), mají-li důležitý psychologický dopad u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Boey mohou podávat pouze lékaři s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi s léčbou glabellárních vrásek a s používáním požadovaných pomůcek.

Dávkování

Vzhledem k rychlému nástupu účinku a jeho krátkému trvání má být Boey používán příležitostně.

Účinnost tohoto léčivého přípravku se vyjadřuje v jednotkách; tyto jednotky nejsou zaměnitelné s jednotkami používanými k vyjádření účinnosti jiných přípravků s botulotoxinem.

Opakovaná léčba přípravkem Boey v intervalech kratších než každých 6 týdnů nebyla hodnocena a má být stanovena lékařem.

Účinnost a bezpečnost více než 3 po sobě jdoucích injekčních aplikací přípravku Boey po 18 týdnech nebyly hodnoceny.

Podání botulotoxinu typu A po méně než 30 dnech po podání přípravku Boey nebylo hodnoceno (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není potřeba žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Boey u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intramuskulární podání.

Návod k rekonstituci a přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním, k manipulaci s injekčními lahvičkami a jejich likvidaci, je uveden v bodě 6.6.

Návod k přípravě a rekonstituci

Před podáním intramuskulární injekce rekonstituujte každou injekční lahvičku přípravku Boey pomocí 1 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), abyste získali rekonstituovaný roztok o koncentraci 140 jednotek/0,1 ml a celkovou léčebnou dávku 700 jednotek v 0,5 ml pro glabelární vrásky.

Podání

Injikujte 140 jednotek (0,1 ml) rekonstituovaného přípravku Boey intramuskulárně do každého z 5 míst: 2 injekce do každého musculus corrugator a 1 injekci do musculus procerus, v celkové dávce 700 jednotek (viz obrázek 1).

Ke snížení rizika komplikace v podobě ptózy je třeba přijmout následující opatření:

- Vyvarujte se podání injekce v blízkosti levator palpebrae superioris, zvláště u pacientů s většími komplexy svalů snižujících obočí.
- Injekce do laterální části musculus corrugator podávejte alespoň 1 cm nad kostní supraorbitální hřeben.
- Zajistěte přesnost injikovaného objemu/dávky.

Obrázek 1. Místa injekční aplikace pro glabelární vrásky



Před opětovnou injekční aplikací přípravku Boey se musí zdravotničtí pracovníci ujistit, že glabelární vrásky pacienta jsou středně výrazné až výrazné při maximálním zamračení, a potvrdit absenci známých nežádoucích reakcí na přípravek Boey.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jakýkoli přípravek obsahující botulotoxin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Generalizované poruchy svalové aktivity (např. myasthenia gravis, Lambertův-Eatonův syndrom).
- Přítomnost infekce nebo zánětu v navrhovaném místě (místech) aplikace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání přípravku Boey s jiným botulotoxinem nebylo zkoumáno a má být zakázáno (viz bod 4.5).

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce

Velmi vzácně se po podání injekce botulotoxinu může vyskytnout anafylaktická reakce. Proto mají být k dispozici epinefrin (adrenalin) nebo další anti-anafylaktická léčiva.

Vzdálené šíření účinku toxinu

Účinky botulotoxinu mohou být v některých případech pozorovány i mimo místo injekční aplikace. Příznaky, které odpovídají mechanismu účinku botulotoxinu, mohou zahrnovat svalovou slabost, poruchy polykání a řeči, aspirační pneumonii, ztížené dýchání a respirační depresi. Injekce tohoto léčiva se nedoporučuje u pacientů s anamnézou dysfagie a aspirace.

Byly hlášeny případy iatrogenního botulismu po injekci přípravků obsahujících botulotoxin. Pacienti a pečovatelé mají být upozorněni, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví jakékoli známky či příznaky odpovídající šíření účinku botulotoxinu nebo poruchy polykání, řeči nebo dýchání (viz bod 4.9).

Preexistující zdravotní komplikace a reakce v místě aplikace

Před podáním přípravku Boey musí být známa relevantní anatomie a jakékoli změny anatomie v důsledku předchozích chirurgických procedur.

Při použití přípravku Boey je třeba dbát opatrnosti v případě přítomnosti ptózy nebo při nadměrné slabosti či atrofii v cílovém svalu. Po opakované léčbě botulinem se v důsledku ochablé paralýzy léčených svalů může vyskytnout svalová atrofie.

S injekcemi botulotoxinu jsou spojeny lokalizovaná místní bolest, zánět, parestezie, hypestezie, citlivost, otok/edém, erytém, místní infekce, krvácení, zhmoždění, pocit tepla a/nebo indurace. Bolest a/nebo úzkost související s jehlou mohou vést k vazovagálním reakcím, včetně přechodné symptomatické hypotenze a synkopy.

Je třeba zajistit, aby tento léčivý přípravek nebyl při podání do glabelárních svalů injikován do krevní cévy.

Je třeba dbát opatrnosti, pokud při jakýchkoli předchozích injekcích botulotoxinu došlo ke komplikacím.

Opakované podání

Opakované injekce trenibotulotoxinu E mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků souvisejících s injekčními postupy.

Preexistující neuromuskulární poruchy

Při použití přípravku Boey k léčbě pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou nebo periferními neuromuskulárními poruchami je rovněž třeba dbát opatrnosti. Pacienti s poruchami nervosvalové ploténky (včetně těch neidentifikovaných v době injekce) mohou být vystaveni zvýšenému riziku klinicky významných systémových účinků, včetně těžké dysfagie a respiračního postižení.

Oční nežádoucí účinky u pacientů léčených jinými přípravky obsahujícími botulotoxin

Po podání injekce s použitím jiných botulotoxinů bylo hlášeno snížené mrkání, což může vést k syndromu suchého oka, expozici rohovky, přetrvávajícím defektům epitelu a ulceraci rohovky, zejména u pacientů s poruchami VII. hlavového nervu. V případě jakéhokoli defektu epitelu je třeba zajistit intenzivní ošetření. To může vyžadovat ochranné kapky, mast, terapeutické měkké kontaktní čočky nebo zakrytí oka páskou či jiným vhodným způsobem.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí s přípravkem Boey ve formě injekce.

Jiné přípravky obsahující botulinový neurotoxin

Účinek současného podání různých sérotypů botulinového neurotoxinu není znám. Pokud je jiný botulotoxin podán v době, kdy ještě nevymizely účinky dříve podaného botulotoxinu, může dojít ke zhoršení neuromuskulární slabosti.

Myorelaxancia

V případě podání myorelaxancia před nebo po podání botulotoxinů, včetně přípravku Boey, může dojít k dalšímu zhoršení nadměrné slabosti.

Aminoglykosidy a další léčivé přípravky interferující s neuromuskulárním přenosem

Účinek botulotoxinů může být zesílen interakcí s aminoglykosidovými antibiotiky nebo jinými léčivými přípravky, které interferují s neuromuskulárním přenosem (např. látky blokující neuromuskulární přenos).

Anticholinergní léčivé přípravky

Použití anticholinergních léčivých přípravků po podání přípravku Boey může zesílit systémové anticholinergní efekty.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání trenibotulotoxinu typu E těhotným ženám. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Boey se v období těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Boey vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Podávání přípravku Boey v období kojení se nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí ani u zvířat týkající se fertility u trenibotulotoxinu typu E. Nicméně bylo prokázáno, že botulotoxin typu A zhoršuje fertilitu samců i samic pouze při dávkách, které vyvolávaly výrazně zesílené farmakologické účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Boey má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Existuje potenciální riziko ptózy očního víčka a poruchy zraku, které mohou mít vliv na řízení a obsluhování strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky zahrnovaly ptózu očního víčka, ptózu obočí a Mefisto efekt (laterální elevace obočí). Tyto účinky byly hlášeny u 0,17 %, 0,13 % a 0,04 % subjektů, které dostávaly přípravek Boey 700 jednotek.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky léčivého přípravku

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek léku	Frekvence
Poruchy oka	Ptóza očního víčka	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Ptóza obočí	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Mefisto efekt (laterální elevace obočí)	Vzácné

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování nemusí být patrné bezprostředně po injekci. Nadměrné dávky mohou způsobit místní nebo vzdálenou, generalizovanou a hlubokou neuromuskulární paralýzu.

Pokud dojde k náhodné aplikaci nebo perorálnímu užití, případně existuje podezření na předávkování či šíření toxinu, je třeba pacienta lékařsky sledovat po dobu až několika týdnů z hlediska postupujících známek nebo příznaků systémové svalové slabosti nebo svalové paralýzy, které mohou být místní nebo vzdálené od místa injekce a mohou zahrnovat ptózu, diplopii, dysfagii, dysartrii, generalizovanou slabost nebo respirační selhání. U těchto pacientů zvažte další lékařské vyšetření a neprodleně zahajte odpovídající léčbu, která může zahrnovat i hospitalizaci.

Pokud je postiženo svalstvo orofaryngu a jícnu, může dojít k aspiraci, která může vést k rozvoji aspirační pneumonie. Pokud dýchací svaly ochrnou nebo jsou oslabeny na příslušnou úroveň, může být nutné provést intubaci a zajistit asistované dýchání, dokud nedojde ke zotavení. Podpůrná péče může kromě další obecné podpůrné péče zahrnovat potřebu tracheostomie a/nebo dlouhodobé mechanické ventilace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxancia, jiná periferně působící myorelaxancia, ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Trenibotulotoxin typu E vyvolává blokádu neuromuskulárního přenosu. Po intramuskulárním podání se toxin rychle váže na specifické buněčné receptory na motorických nervových zakončeních. Po navázání je toxin přenášen přes plazmatickou membránu prostřednictvím receptorově zprostředkované endocytózy a proteolytický lehký řetězec je poté uvolněn do cytosolu, kde působí štěpením SNAP-25, klíčového presynaptického proteinu nezbytného pro úspěšné spojení vezikul, které se podílejí na spojení a fúzi vezikul potřebných pro uvolnění neurotransmiteru acetylcholinu. Tím, že toxin narušuje SNAP-25, inhibuje uvolňování acetylcholinu z nervových zakončení, což vede k částečné chemické denervaci svalu a k lokalizovanému snížení svalové aktivity.

Klinické účinky přípravku Boey se začínají projevovat 8 hodin po injekci a vrcholu dosahují přibližně 7. den po injekci. Obnova obvykle nastává během 2–3 týdnů, jakmile dojde k obnově funkce primárních nervových zakončení.

Dvojitě zaslepená studie fáze 1 byla provedena s postupným podáním 700 jednotek přípravku Boey nebo placebo v 1. den, následovaného podáním 20 jednotek definovaných dle Allerganu botulotoxinu typu A (jednotky jsou specifické pro daný toxin) ve 30. den u celkem 90 subjektů se středně výraznými až výraznými glabelárními vráskami. Farmakodynamický účinek, hodnocený pomocí stupnice pro hodnocení obličejových vrásek (FWS, *Facial Wrinkle Scale*), byl podobný mezi léčebnými skupinami, bez ohledu na to, zda byl subjektu nejprve podán přípravek Boey, nebo placebo.

Imunogenita

V pěti studiích glabelárních vrásek byly vzorky 2 104 subjektů léčených přípravkem Boey analyzovány z hlediska tvorby protilátek. Mezi subjekty léčenými přípravkem Boey, které podstoupily jednorázovou nebo opakovanou léčbu (až tři léčby), se u jednoho subjektu (< 0,1 %) vyvinuly vazebné protilátky. Tomuto subjektu byly podány tři léčby po 700 jednotkách přípravku Boey v 6týdenním intervalu a byl negativní na neutralizační protilátky. Tento subjekt neprokázal křížovou reaktivitu na botulotoxin typu A. U žádného subjektu v žádné ze studií (0 %) se nevyvinuly neutralizační protilátky. Protilátky proti léku (ADA, *anti-drug antibodies*) byly celkově detekovány jen velmi vzácně. Nebyly zjištěny žádné důkazy o dopadu ADA na bezpečnost nebo účinnost a riziko křížové reaktivity na botulotoxin typu A je nízké. Údaje jsou však stále omezené.

Klinická účinnost a bezpečnost

Celkem 725 dospělých subjektů se středně výraznými až výraznými glabelárními vráskami spojenými s aktivitou svalu musculus corrugator a/nebo musculus procerus, u kterých měly glabelární vrásky významný psychologický dopad, bylo zahrnuto do dvou randomizovaných, multicentrických, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií shodného designu (N = 498, studie M21-500; N = 227, studie M21-508). Dospělé subjekty byly zařazeny k 1. dni (0. hodina), který představoval výchozí stav. Subjekty byly způsobilé k léčbě přípravkem Boey při návštěvě ve 43. den, pokud byla splněna kritéria pro opakovanou léčbu, včetně přítomnosti středně výrazných až výrazných glabelárních vrásek při maximálním zamračení.

V těchto dvou studiích byla většina subjektů ženského pohlaví. Zahrnuty byly všechny rasy (běloši, černoši, Asijci a další) a etnické příslušnosti (hispánské a nehispanické). Subjekty byly ve věku 20 až 81 let, přičemž průměrný věk činil 46 let.

Hlavním nástrojem účinnosti pro hodnocení závažnosti glabelárních vrásek při maximálním zamračení byla 4bodová stupnice pro hodnocení obličejových vrásek (FWS) (0 = žádné, 1 = mírné, 2 = středně výrazné, 3 = výrazné), kterou používali jak zkoušející lékař, tak i subjekt. Hodnocení zkoušejícím lékařem a subjektem bylo provedeno nezávisle.

Společný primární ukazatel účinnosti (četnost respondentů na léčbu) byl definován jako procento subjektů, které dosáhly zlepšení o ≥ 2 stupně oproti výchozímu stavu v závažnosti glabelárních vrásek při maximálním zamračení k 7. dni, a to samostatně na základě hodnocení zkoušejícím lékařem a subjektem pomocí škály FWS.

Obě koprímární měřítka účinnosti prokázala ve srovnání s placebem statisticky s přípravkem Boey významné zlepšení v obou studiích M21-500 a M21-508, včetně všech randomizovaných subjektů s výchozím celkovým transformovaným skóre FLO-11 ≤ 50 . Výsledky jsou uvedeny níže (tabulka 2).

Tabulka 2. Společné primární cílové parametry účinnosti: Hodnocení závažnosti glabelárních vrásek při maximálním zamračení zkoušejícím lékařem a subjektem – četnost respondentů na léčbu (% subjektů dosahujících zlepšení o ≥ 2 stupně oproti výchozímu stavu k 7. dni)

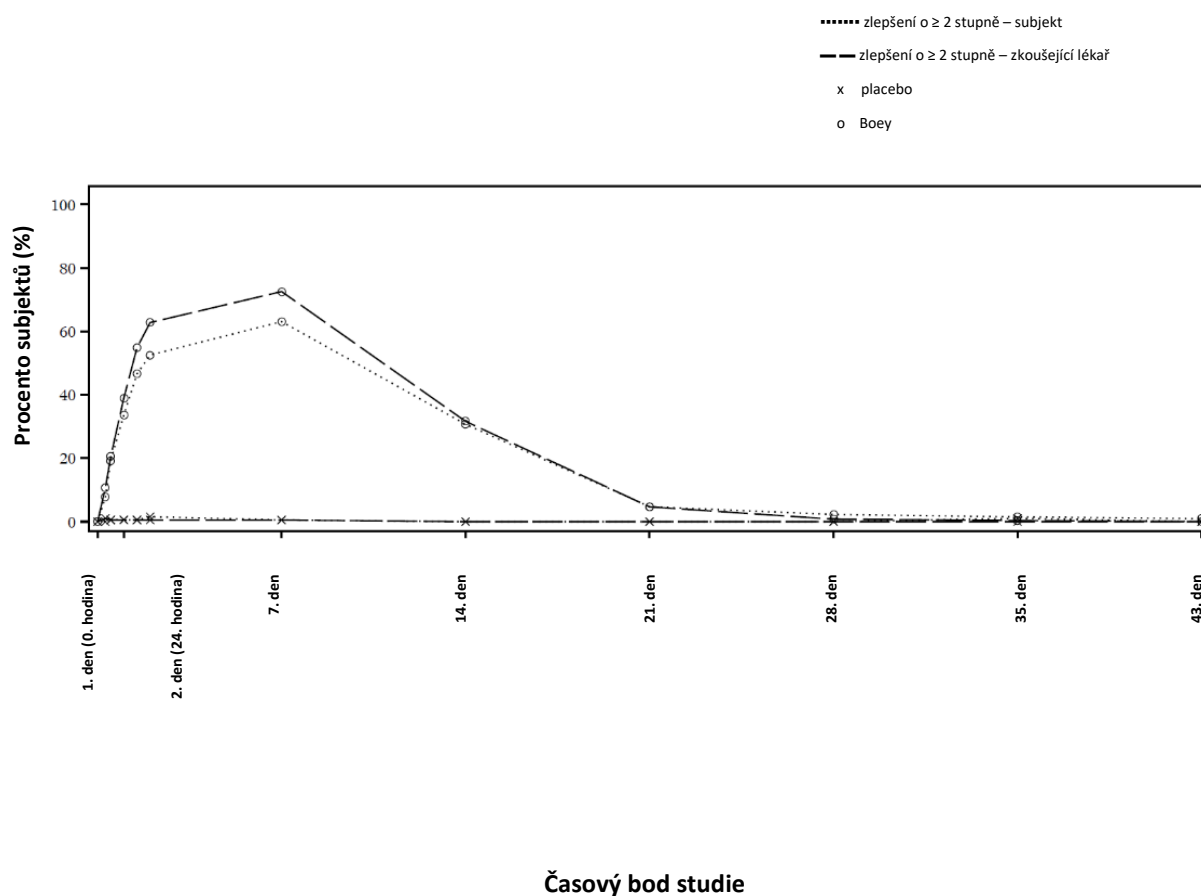
	Studie M21-500		Studie M21-508	
	Boey 700 jednotek n (%) 95% CI	Placebo n (%) 95% CI	Boey 700 jednotek n (%) 95% CI	Placebo n (%) 95% CI
Populace ITT s výchozím celkovým transformovaným skóre FLO-11 ≤ 50	(N = 368)	(N = 130)	(N = 164)	(N = 63)
Hodnocení zkoušejícím lékařem	265 (72,1 %)* (67,5 %; 76,7 %)	1 (0,8 %) (0,0 %; 4,2 %)	121 (73,6 %)* (66,8 %; 80,4 %)	0 (0%) (0,0 %; 5,7 %)
Hodnocení subjektem	224 (61,0 %)* (55,9 %;	1 (0,8 %) (0,0 %;	111 (67,9 %)* (60,7 %;	0 (0%) (0,0 %;

	66,0 %)	4,2 %)	75,0 %)	5,7 %)
--	---------	--------	---------	--------

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

Procenta subjektů, které dosáhly zlepšení o ≥ 2 stupně proti výchozímu stavu v průběhu času, jsou znázorněna na obrázku 2. Zlepšení v glabelárních vráskách začalo během několika hodin po injekci. Maximální účinek byl pozorován v 7. den a odpověď přetrvávala po dobu 2 až 3 týdnů po podání injekce přípravku Boey.

Obrázek 2. Zlepšení o ≥ 2 stupně oproti výchozímu stavu na stupnici FWS podle hodnocení závažnosti glabelárních vrásek při maximálním zamračení v průběhu času subjektem a zkoušejícím lékařem (dvojitě zaslepené období) (studie M21-500 a M21-508)



Ve studiích M21-500 a M21-508 byla většina subjektů (724/725) mladší 80 let. U subjektů v této věkové skupině byla podle hodnocení zkoušejícím lékařem četnost respondentů na léčbu 72,7 % (386/531) u přípravku Boey a 0,5 % (1/193) u placeba.

Sekundární ukazatele účinnosti sloužily ve studiích M21-500 a M21-508 k vyhodnocení psychologického dopadu, zlepšení závažnosti glabelárních vrásek o ≥ 1 stupeň, celkové spokojenosti s léčbou a spokojenosti s přirozeným vzhledem. Dotazník FLO (FLO-11, *Facial Line Outcomes*) s 11 položkami hodnotí psychologické dopady související se vzhledem způsobené glabelárními vráskami, včetně toho, do jaké míry subjekty jejich glabelární vrásky trápily, zda subjekty vypadaly starší, než by si přály, cítily se neatraktivní, vypadaly starší, než je jejich skutečný věk, vypadaly méně atraktivní, působily neodpočaté, jejich kůže nepůsobila hladce, vypadaly unaveně, stresovaně či rozzlobeně, a zda byly spokojeny se vzhledem svého obličeje.

Při použití celkového skóre FLO-11 uvedlo 66,6 % subjektů ve studii M21-500 a 61,9 % subjektů ve studii M21-508 zlepšení psychologických dopadů souvisejících se vzhledem při léčbě přípravkem

Boey ve srovnání se subjekty léčenými placebem (8,5 %, resp. 7,9 %) v 7. den; hodnoceno jako změna ≥ 20 bodů oproti výchozímu stavu ($p < 0,0001$ v obou studiích).

Při použití Dotazníku spokojenosti (FLSQ, *Facial Lines Satisfaction Questionnaire*) bylo v případě celkové spokojenosti s účinkem léčby (položka 5) více subjektů ve studii M21-500 (58,7 %) a ve studii M21-508 (68,5 %) *převážně spokojených* nebo *velmi spokojených* s léčbou přípravkem Boey, ve srovnání se subjekty léčenými placebem (16,2 % ve studii M21-500 a 9,9 % ve studii M21-508) ve 24. hodině ($p < 0,0001$ v obou studiích).

Při hodnocení spokojenosti s dosažením přirozeného vzhledu (FLSQ, položka 4) bylo více subjektů ve studii M21-500 (77,7 %) a ve studii M21-508 (86,0 %) *převážně spokojených* nebo *velmi spokojených* s léčbou přípravkem Boey, ve srovnání se subjekty léčenými placebem (7,7 % ve studii M21-500 a 7,9 % ve studii M21-508) v 7. den ($p < 0,0001$ v obou studiích).

Boey rovněž snížil závažnost glabelárních vrásek v klidovém stavu. Při zahájení studií M21-500 a M21-508 mělo 53,0 %, resp. 49,4 % subjektů středně výrazné až výrazné glabelární vrásky v klidovém stavu podle hodnocení subjektem a zkoušejícím lékařem. Z nich 64,6 %, resp. 63,2 % subjektů léčených přípravkem Boey byli respondenti na léčbu v klidovém stavu s žádnou nebo mírnou závažností v 7. den, ve srovnání s 8,1 %, resp. 10,0 % subjektů léčených placebem podle hodnocení subjektem a zkoušejícím lékařem.

Četnost odpovědí u zlepšení glabelárních vrásek byla podobná napříč všemi léčebnými cykly.

Jsou k dispozici pouze omezená klinická data fáze 3 s přípravkem Boey u pacientů starších 65 let. Pouze 7 % (38/532) subjektů bylo ve věku ≥ 65 let a míra odpovědi na léčbu 7. den byla v této populaci nižší (58 % podle hodnotitele a 37 % podle subjektu).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecná charakteristika léčivé látky

Pomocí současně dostupných analytických technologií není možné detekovat trenibutulotoxin typu E v periferní krvi po intramuskulární injekci při doporučené dávce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech k hodnocení karcinogenity a mutagenity nebyly provedeny. Neklinické toxikologické údaje získané z akutních a chronických studií neodhalily žádné specifické riziko pro člověka. Ve studiích na myších bylo při supraklinických dávkách pozorováno snížení dechového objemu a zvýšení minutového objemu. Standardní studie vývojové a reprodukční toxicity nebyly s přípravkem Boey provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát trehalózy

Poloxamer 188

Methionin

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž) a těsněním (hliník).

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Postup při rekonstituci

Přípravek Boey rekonstituujte pouze sterilním 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného bez konzervačních látek. Odpovídající množství ředícího roztoku natáhněte do injekční stříkačky (viz tabulka 3).

Tabulka 3 Tabulka ředění

Přidaný ředící roztok (injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%))	Výsledná dávka (jednotky na 0,1 ml)
1 ml	140

Nechte vakuum natáhnout roztok chloridu sodného z injekční stříkačky do injekční lahvičky; nechte roztok pomalu a jemně stékat po stěně injekční lahvičky. Pokud došlo ke ztrátě vakua (tj. pokud se při zavedení jehly ředící roztok nenatáhne do injekční lahvičky), injekční lahvičku zlikvidujte. Rekonstituovaný Boey je čirý, bezbarvý až mírně žlutý roztok. Před použitím je třeba rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolovat, zda je čirý a neobsahuje částice. Rekonstituovaný Boey nesmí být podán, pokud obsahuje viditelné částice.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Postup při přípravě injekční stříkačky

K dosažení objemu 0,5 ml je třeba do injekční stříkačky natáhnout dostatečné množství rekonstituovaného roztoku, aby se kompenzovala ztráta objemu při odstraňování vzduchových bublin a naplnění injekční stříkačky/jehly.

- Do sterilní injekční stříkačky natáhněte více než 0,5 ml rekonstituovaného roztoku a vytlačte všechny vzduchové bubliny.
- Odstraňte injekční jehlu použitou k natažení přípravku. Připojte injekční jehlu vhodné velikosti pro injekční podání a naplňte injekční jehlu roztokem.

Postup pro bezpečnou likvidaci injekčních lahviček, injekčních stříkaček a použitých materiálů

Všechny injekční lahvičky (včetně expirovaných injekčních lahviček), injekční stříkačky nebo materiály použité v přímém kontaktu s léčivou látkou je třeba zlikvidovat jako biologický odpad. V případech, kdy je žádoucí inaktivace toxinu (např. při rozlítí), se doporučuje před likvidací pomocí postupů pro biologický odpad použít roztok chlornanu sodného (NaClO) o koncentraci nejméně 0,7 % nebo roztok běžného domácího bělicího prostředku o koncentraci nejméně 10 % v/v po dobu 10 minut.

Doporučení v případě nehody při manipulaci s botulotoxinem

V případě nehody při manipulaci s přípravkem, ať už ve formě prášku, či v rekonstituovaném stavu, se musí neprodleně zahájit příslušná opatření popsaná níže.

- Jakékoli rozlité množství se musí vytrít: buď absorpčním materiálem napuštěným roztokem chlornanu sodného v případě práškové formy přípravku, nebo suchým absorpčním materiálem v případě rekonstituovaného přípravku.
- Kontaminované povrchy se musí vyčistit absorpčním materiálem napuštěným roztokem chlornanu sodného a poté osušit.
- Pokud dojde k rozbití injekční lahvičky, postupujte podle výše uvedeného postupu; opatrně posbírejte střepy skla (dejte pozor, abyste se neporezali) a vytřete přípravek.
- Pokud přípravek přijde do kontaktu s kůží, omyjte zasažené místo roztokem chlornanu sodného a poté jej důkladně opláchněte velkým množstvím vody.
- Pokud se přípravek dostane do očí, důkladně je vypláchněte velkým množstvím vody nebo roztokem pro výplach očí.
- Pokud dojde k poranění (pořezání, bodnutí) postupujte podle výše uvedeného postupu a podnikněte příslušná lékařská opatření v závislosti na injekčně podané dávce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2044/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. července 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.