

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Boey® 1 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 400 Einheiten TrenibotulinumtoxinE, produziert in *Clostridium botulinum* Zellen.

Nach der Rekonstitution enthält 0,1 ml rekonstituierte Lösung 140 Einheiten TrenibotulinumtoxinE.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Injektion).

Weißes bis cremefarbenes Pulver, das auch als Scheibenfragmente erscheinen kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Boey ist indiziert für die vorübergehende Verbesserung des Aussehens von moderaten bis starken Falten zwischen den Augenbrauen, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (Glabellafalten), wenn diese bei erwachsenen Patienten eine erhebliche psychologische Belastung darstellen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Boey darf nur von Ärzten mit den entsprechenden Qualifikationen und Erfahrungen in der Behandlung von Glabellafalten und der Verwendung der erforderlichen medizinischen Ausstattung verabreicht werden.

Dosierung

Aufgrund seines frühen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkungsdauer sollte Boey nur gelegentlich verwendet werden.

Die Wirkstärke dieses Arzneimittels wird in Einheiten ausgedrückt. Diese Einheiten sind nicht austauschbar mit den Einheiten, die zur Angabe der Wirkstärke anderer Botulinumtoxin-Produkte verwendet werden.

Wiederholte Behandlungen mit Boey in Abständen von weniger als 6 Wochen wurden nicht untersucht und sollten vom Arzt festgelegt werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von mehr als 3 aufeinanderfolgenden Injektionen von Boey über einen Zeitraum von mehr als 18 Wochen wurden nicht untersucht.

Die Anwendung von Botulinum-Toxin Typ A weniger als 30 Tage nach Boey wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine spezifische Dosisanpassung ist für die Anwendung bei älteren Menschen nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Boey bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung.

Anweisungen zur Rekonstitution und Vorbereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung, Handhabung und Entsorgung der Durchstechflasche, siehe Abschnitt 6.6.

Anweisungen zur Vorbereitung und Rekonstitution

Vor der intramuskulären Injektion jede Durchstechflasche von Boey mit 1 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion rekonstituieren. Hieraus ergibt sich eine rekonstituierte Lösung mit einer Konzentration von 140 Einheiten/0,1 ml und einer Gesamtdosis von 700 Einheiten in 0,5 ml für Glabellafalten.

Verabreichung

Je 140 Einheiten (0,1 ml) rekonstituiertes Boey intramuskulär in jede der 5 Stellen injizieren: 2 Injektionen in jeden Musculus corrugator und 1 Injektion in den Musculus procerus für eine Gesamtdosis von 700 Einheiten (siehe Abbildung 1).

Um die Komplikation einer Ptosis zu reduzieren, sind folgende Maßnahmen zu ergreifen:

- Vermeiden Sie Injektionen in der Nähe des Musculus levator palpebrae superioris, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägten Brauendepressorkomplexen.
- Positionieren Sie Injektionen in den lateralen Musculus corrugator mindestens 1 cm über dem knöchernen supraorbitalen Rand.
- Darauf achten, dass das korrekte Volumen/die Dosis verwendet wird.

Abbildung 1. Injektionsstellen für Glabellafalten



Vor der erneuten Injektion mit Boey muss das medizinische Fachpersonal darauf achten, dass die Glabellafalten des Patienten bei maximalem Stirnrunzeln mittelschwer bis schwer ausgeprägt sind und das Fehlen bekannter Nebenwirkungen auf Boey bestätigen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen jegliche Botulinumtoxin-Präparate oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile von Boey.
- Generalisierte Störungen der Muskelaktivität (z. B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom)
- Infektion oder Entzündung an der/den vorgesehenen Injektionsstelle(n).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Boey mit einem anderen Botulinumtoxin wurde nicht untersucht und ist nicht zulässig (siehe Abschnitt 4.5).

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Injektion von Botulinumtoxin kann in sehr seltenen Fällen eine anaphylaktische Reaktion auftreten. Epinephrin (Adrenalin) oder andere antianaphylaktische Maßnahmen sollten daher verfügbar sein.

Ausbreitung von Toxinwirkungen in weiter entfernte Bereiche

Die Wirkungen von Botulinumtoxin können in einigen Fällen über die Stelle der lokalen Injektion hinaus beobachtet werden. Die Symptome, die mit dem Wirkmechanismus von Botulinumtoxin konsistent sind, können Muskelschwäche, Schluck- und Sprechstörungen, Aspirationspneumonie, Atembeschwerden und Atemdepression umfassen. Die Injektion dieses Arzneimittels wird bei Patienten mit Dysphagie und Aspiration in der Vorgeschichte nicht empfohlen.

Nach der Injektion von Botulinumtoxin-Produkten wurden Fälle berichtet, die mit einem iatrogenen Botulismus vereinbar sind. Patienten und betreuende Personen sind darauf hinzuweisen, unverzüglich medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die mit der Ausbreitung der Wirkung von Botulinumtoxin vereinbar sind, oder wenn Schluck- und Sprechstörungen oder Atembeschwerden auftreten (siehe Abschnitt 4.9).

Vorerkrankungen und Reaktionen an der Injektionsstelle

Die relevante Anatomie und etwaige Veränderungen der Anatomie aufgrund früherer chirurgischer Eingriffe müssen vor der Verabreichung von Boey bekannt sein.

Vorsicht ist geboten, wenn Boey bei Vorliegen einer Ptosis oder bei übermäßiger Schwäche oder Atrophie im Zielmuskel angewendet wird. Nach wiederholter Botulinumbehandlung ist infolge der schlaffen Lähmung der behandelten Muskeln mit einer Muskelatrophie zu rechnen.

Lokaler Schmerz, Entzündung, Parästhesie, Hypästhesie, Empfindlichkeit, Schwellung/Ödem, Erythem, lokale Infektion, Blutung, blaue Flecken, Wärme und/oder Verhärtung wurden mit Botulinumtoxin-Injektionen in Verbindung gebracht. Nadelbedingte Schmerzen und/oder Angstzustände können zu vasovagalen Reaktionen führen, einschließlich vorübergehender symptomatischer Hypotonie und Synkope.

Es ist darauf zu achten, dass das Arzneimittel bei der Injektion in die Glabellamuskeln nicht in ein Blutgefäß injiziert wird.

Vorsicht ist geboten, wenn bei früheren Botulinumtoxin-Injektionen Komplikationen aufgetreten sind.

Wiederholte Verabreichungen

Wiederholte Injektionen von TrenibotulinumtoxinE können das Risiko von Nebenwirkungen in Verbindung mit dem Injektionsverfahren erhöhen.

Vorbestehende neuromuskuläre Störungen

Bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose oder peripheren neuromuskulären Störungen sollte Boey ebenfalls nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit neuromuskulären Übertragungsstörungen (einschließlich derer, die zum Zeitpunkt der Injektion nicht bekannt waren) können ein erhöhtes Risiko für klinisch signifikante systemische Effekte aufweisen, einschließlich schwerer Dysphagie und respiratorische Insuffizienz.

Ophthalmische Nebenwirkungen bei Patienten, die mit anderen Botulinumtoxin-Produkten behandelt werden

Reduziertes Blinzeln durch die Injektion wurde bei der Verwendung anderer Botulinumtoxine berichtet, was zu trockenem Auge, Hornhautexposition, persistierenden Epitheldefekten und Hornhautgeschwüren führen kann, insbesondere bei Patienten mit Störungen des Nervus facialis (7. Hirnnerv). Eine intensive Behandlung von Epitheldefekten ist erforderlich. Diese kann schützende Tropfen, Salben, therapeutische weiche Kontaktlinsen oder das Verschließen des Auges durch Abdecken oder andere Mittel erfordern.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formellen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Boey zur Injektion durchgeführt.

Andere Botulinum-Neurotoxin-Produkte

Die Wirkung der gleichzeitigen Verabreichung verschiedener Botulinum-Neurotoxin-Serotypen ist unbekannt. Eine neuromuskuläre Schwäche kann durch die Verabreichung eines weiteren Botulinumtoxins vor dem Abklingen der Wirkung eines zuvor verabreichten Botulinumtoxins verstärkt werden.

Muskelrelaxanzien

Eine übermäßige Schwäche kann durch die Verabreichung eines Muskelrelaxans vor oder nach der Verabreichung von Botulinumtoxinen, einschließlich Boey, verstärkt werden.

Aminoglykoside und andere Arzneimittel, die die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen

Die Wirkung von Boey kann durch Aminoglykosid-Antibiotika oder andere Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken (z. B. neuromuskuläre Blocker), verstärkt werden.

Anticholinergika

Die Anwendung anticholinergischer Arzneimittel nach der Verabreichung von Boey kann systemische anticholinerge Effekte verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von TrenibotulinumtoxinE bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Boey während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Boey in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung von Boey während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen oder aus Tierstudien zur Fertilität im Zusammenhang mit TrenibotulinumtoxinE vor. Ein Botulinum-Toxin Typ A hat jedoch die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere nur bei Dosierungen beeinträchtigt, die übermäßige pharmakologische Wirkungen hervorgerufen haben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Boey hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es besteht ein potenzielles Risiko für eine Augenlidptosis und Sehstörungen, die das Fahren und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen waren Augenlidptosis, Augenbrauenptosis und Mephisto-Effekte (seitliche Anhebung der Augenbrauen). Diese Reaktionen wurden bei den mit Boey 700 Einheiten behandelten Probanden mit 0,17 %, 0,13 % bzw. 0,04 % berichtet.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$).

Tabelle 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit
Augenerkrankungen	Augenlidptosis	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Augenbrauenptosis	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Mephisto-Effekt (seitliche Anhebung der Augenbrauen)	Selten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind möglicherweise nicht unmittelbar nach der Injektion erkennbar. Übermäßige Dosen können lokale oder entfernte, generalisierte und tiefgreifende neuromuskuläre Lähmungen hervorrufen.

Sollte es zu einer versehentlichen Injektion oder oralen Einnahme kommen oder ein Verdacht auf eine Überdosierung oder Ausbreitung des Toxins bestehen, ist der Patient über mehrere Wochen hinweg medizinisch zu überwachen, um fortschreitende Anzeichen oder Symptome einer systemischen Muskelschwäche oder Muskellähmung zu erkennen, die lokal oder entfernt von der Injektionsstelle auftreten und Ptosis, Diplopie, Dysphagie, Dysarthrie, allgemeine Schwäche oder Atemversagen umfassen können. Diese Patienten sollten einer weiteren medizinischen Untersuchung unterzogen werden, und es sollte sofort eine geeignete medizinische Therapie eingeleitet werden, die eine Hospitalisierung einschließen kann.

Wenn die Muskulatur des Oropharynx und des Ösophagus betroffen ist, kann es zu einer Aspiration kommen, die zur Entwicklung einer Aspirationspneumonie führen kann. Wenn die Atemmuskulatur gelähmt oder hinreichend geschwächt wird, kann eine Intubation und unterstützte Beatmung erforderlich sein, bis die Genesung eintritt. Die unterstützende Versorgung könnte, zusätzlich zu anderen allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, eine Tracheotomie und/oder eine anhaltende mechanische Beatmung erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, andere peripher wirkende Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

TrenibotulinumtoxinE entfaltet seine Wirkung durch die Blockade der neuromuskulären Übertragung. Nach intramuskulärer Injektion bindet das Toxin rasch an spezifische Zelloberflächenrezeptoren an den motorischen Nervenendigungen. Nach der Bindung wird das Toxin durch rezeptorvermittelte Endozytose durch die Plasmamembran transportiert, und die proteolytische leichte Kette wird anschließend in das Zytosol freigesetzt, wo sie SNAP-25 spaltet, ein präsynaptisches Protein, das an Andockung und Fusion von Vesikeln beteiligt ist und für die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin erforderlich ist. Durch die Hemmung von SNAP-25 verhindert das Toxin die Freisetzung von Acetylcholin aus den Nervenendigungen, was zu einer partiellen chemischen Denervierung und einer lokal begrenzten Verringerung der Muskelaktivität führt.

Die klinischen Wirkungen von Boey zeigen sich 8 Stunden nach der Injektion, mit einem Maximum etwa 7 Tage nach der Injektion. Die Erholung erfolgt in der Regel innerhalb von 2 bis 3 Wochen, da sich die primären Nervenendigungen wieder regenerieren.

Es wurde eine Phase-I-Doppelblindstudie mit sequenzieller Verabreichung von Boey 700 Einheiten oder Placebo an Tag 1, gefolgt von 20 Allergan-Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph. Eur.) (Einheiten sind toxinspezifisch) an Tag 30, mit insgesamt 90 Studienteilnehmenden mit mittelschweren bis schweren Glabellafalten durchgeführt. Die pharmakodynamische Wirkung, beur-

teilt anhand der Gesichtsfaltenskala (*Facial Wrinkle Scale*, FWS), war in den Behandlungsarmen vergleichbar, unabhängig davon, ob ursprünglich Boey oder Placebo verabreicht worden war.

Immunogenität

In fünf Studien zu Glabellafalten wurden bei 2 104 Studienteilnehmenden, die mit Boey behandelt wurden, Proben auf Antikörperbildung analysiert. Von den mit Boey behandelten Studienteilnehmenden, die eine einmalige oder wiederholte Behandlung (bis zu drei Behandlungen) erhielten, entwickelte eine Person (< 0,1 %) bindende Antikörper. Diese Person erhielt drei Behandlungen mit Boey 700 Einheiten in Abständen von 6 Wochen und war negativ für neutralisierende Antikörper. Sie zeigte keine Kreuzreaktivität gegenüber Botulinum-Toxin Typ A. In keiner der Studien entwickelte eine teilnehmende Person (0 %) neutralisierende Antikörper. Insgesamt wurden sehr selten Antikörper gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADAs) nachgewiesen. Es gab keine Hinweise auf einen Einfluss von ADAs auf die Sicherheit oder Wirksamkeit und das Risiko einer Kreuzreaktivität gegenüber Botulinum-Toxin Typ A ist gering; die Datenlage ist jedoch noch begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt wurden 725 Erwachsene mit mittelschweren bis schweren Glabellafalten, die mit der Aktivität des Musculus corrugator und des Musculus procerus zusammenhängen, und die eine psychische Belastung durch ihre Glabellafalten hatten, in die klinischen Studien aufgenommen (N = 498, Studie M21-500; N = 227, Studie M21-508). Erwachsene Teilnehmende wurden bei Baseline, Tag 1 (Stunde 0), in die Studie aufgenommen. Die Studienteilnehmenden kamen für eine Behandlung mit Boey beim Besuch an Tag 43 infrage, wenn die Kriterien für eine erneute Behandlung erfüllt waren, einschließlich mittelschwerer bis schwerer Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln.

In diesen beiden Studien war die Mehrzahl der Teilnehmenden weiblich. Es wurden alle ethnischen Zugehörigkeiten eingeschlossen (kaukasisch, schwarz, asiatisch und andere; hispanisch und nicht hispanisch). Die Studienteilnehmenden waren zwischen 20 und 81 Jahre alt, das durchschnittliche Alter war 46 Jahre.

Das primäre Instrument zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Schwere der Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln war die 4-Punkte-Gesichtsfaltenskala (*Facial Wrinkle Scale*, FWS) (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer), die sowohl vom Prüf- arzt als auch vom Studienteilnehmenden verwendet wurde. Die Beurteilungen durch Prüf- arzt und Studienteilnehmenden wurden unabhängig voneinander durchgeführt.

Der koprimäre Wirksamkeitsparameter (Behandlungsansprechrate) wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die an Tag 7 eine Verbesserung um ≥ 2 Grad gegenüber Baseline bei der Schwere der Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln erreichten, basierend auf den Beurteilungen durch Prüf- arzt und Studienteilnehmenden anhand der FWS.

Beide koprimären Wirksamkeitsparameter zeigten in den Studien M21-500 und M21-508 statistisch signifikante Verbesserungen in der Boey-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe, einschließlich aller randomisierten Studienteilnehmenden mit einem Baseline FLO-11 Total Transformed Score ≤ 50 . Die Ergebnisse sind unten aufgeführt (Tabelle 2).

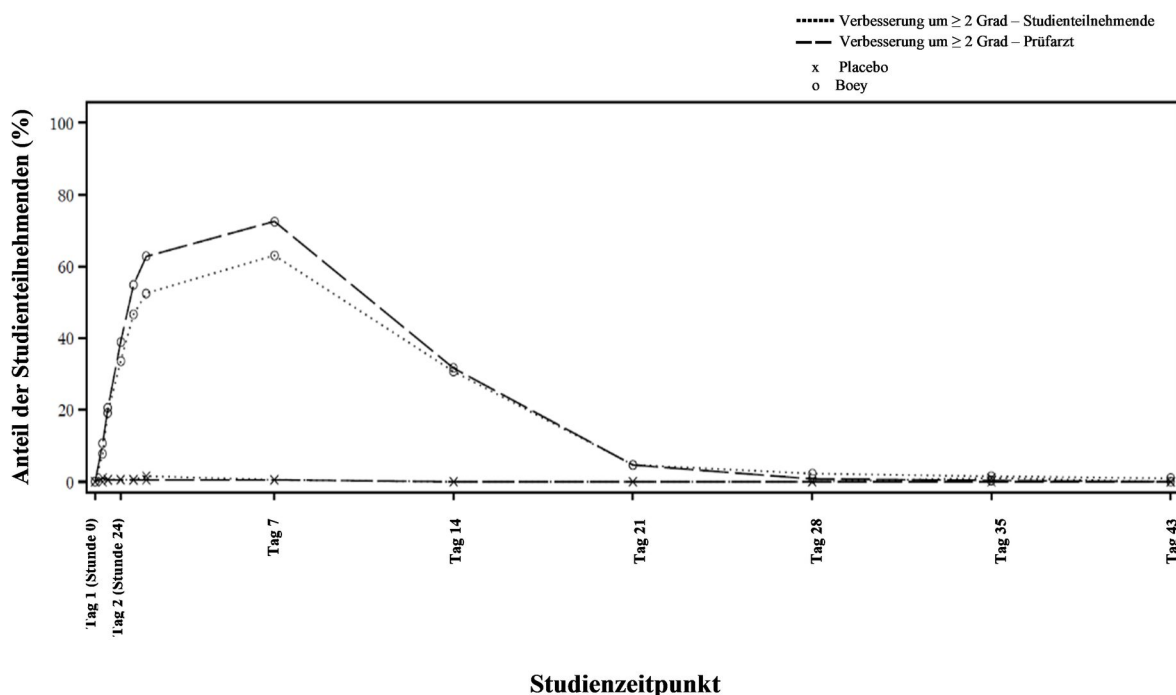
Tabelle 2. Koprimäre Endpunkte zur Wirksamkeit: Beurteilung der Schwere der Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln durch Prüf- arzt und Studienteilnehmenden – Responderraten (% der Studienteilnehmenden, die an Tag 7 eine Verbesserung um ≥ 2 Grad gegenüber Baseline erreichen)

	Studie M21-500		Studie M21-508	
	Boey 700 Einheiten n (%) 95 % KI	Placebo n (%) 95 % KI	Boey 700 Einheiten n (%) 95 % KI	Placebo n (%) 95 % KI
ITT-Population mit Gesamt-Transformationsscore auf dem FLO-11 ≤ 50	(N = 368)	(N = 130)	(N = 164)	(N = 63)
Beurteilung durch Prüf- arzt	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 %)
Beurteilung durch Studienteilnehmende	224 (61,0 %)* (55,9 %, 66,0 %)	1 (0,8 %) (0,0 %, 4,2 %)	111 (67,9 %)* (60,7 %, 75,0 %)	0 (0 %) (0,0 %, 5,7 %)

*p < 0,0001 (Boey im Vergleich zu Placebo)

Die Anteile der Studienteilnehmenden, die im Laufe der Zeit eine Verbesserung um ≥ 2 Grad gegenüber Baseline erreichten, sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Verbesserung der Glabellafalten begann innerhalb von Stunden nach der Injektion. Der maximale Effekt wurde an Tag 7 beobachtet und das Ansprechen hielt 2 bis 3 Wochen nach der Boey-Injektion an.

Abbildung 2. Verbesserung um ≥ 2 Grad gegenüber Baseline auf der FWS gemäß Beurteilung durch Studienteilnehmende und Prüf- arzt in Bezug auf die Schwere der Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln im Zeitverlauf (doppelblinde Phase) (Studien M21-500 und M21-508)



In den Studien M21-500 und M21-508 waren die meisten Teilnehmenden (724/725) jünger als 80 Jahre. Studienteilnehmende in dieser Altersgruppe hatten vom Prüfarzt beurteilte Ansprechraten von 72,7 % (386/531) für Boey und 0,5 % (1/193) für Placebo.

In den Studien M21-500 und M21-508 beurteilten die sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit psychische Auswirkungen, ≥ 1 Grad Verbesserung der Schwere der Glabellafalten, allgemeine Zufriedenheit mit der Behandlung und Zufriedenheit mit dem natürlichen Aussehen. Der 11-Punkte-Fragebogen zu den Ergebnissen bei Gesichtsfalten (*Facial Line Outcomes*, FLO-11) bewertet die ercheinungsbezogenen psychischen Auswirkungen aufgrund von Glabellafalten, darunter wie sehr sie ihre Glabellafalten störten, älter aussehen als sie aussehen möchten, sich unattraktiv fühlen, älter aussehen als ihr tatsächliches Alter, weniger attraktiv aussehen, nicht ausgeruht aussehen, die Haut nicht glatt aussieht, müde aussehen, gestresst aussehen, wütend aussehen und sie in Bezug auf das Aussehen ihres Gesichts ein gutes Gefühl haben.

Anhand des FLO-11-Gesamtscores berichteten 66,6 % der Teilnehmenden der Studie M21-500 und 61,9 % in Studie M21-508 an Tag 7 über Verbesserungen der ercheinungsbezogenen psychischen Auswirkungen unter Boey im Vergleich zu Studienteilnehmenden unter Placebo (8,5 % bzw. 7,9 %), beurteilt anhand einer Veränderung um ≥ 20 Punkte gegenüber Baseline ($p < 0,0001$ in beiden Studien).

Anhand des Fragebogens zur Zufriedenheit mit Gesichtsfalten (*Facial Lines Satisfaction Questionnaire*, FLSQ), allgemeine Zufriedenheit mit der Wirkung der Behandlung (Punkt 5), gaben mehr Studienteilnehmende in den Studien M21-500 und M21-508 (58,7 % bzw. 68,5 %) nach 24 Stunden an, dass sie mit der Boey-Behandlung *meistens zufrieden* oder *sehr zufrieden* waren, im Vergleich zu Studienteilnehmenden unter Placebo (16,2 % bzw. 9,9 %) ($p < 0,0001$ in beiden Studien).

Anhand der Zufriedenheit mit dem Erreichen eines natürlichen Aussehens (FLSQ, Punkt 4) gaben in den Studien M21-500 und M21-508 mehr Studienteilnehmende (77,7 % bzw. 86,0 %) an Tag 7 an, dass sie mit der Boey-Behandlung *meistens zufrieden* oder *sehr zufrieden* waren, im Vergleich zu Studienteilnehmenden unter Placebo (7,7 % bzw. 7,9 %) ($p < 0,0001$ in beiden Studien).

Boey reduzierte auch die Schwere der Glabellafalten in Ruhe. In den Studien M21-500 und M21-508 hatten 53,0 % bzw. 49,4 % bei Baseline mittelschwere bis schwere Glabellafalten in Ruhe, beurteilt durch Studienteilnehmende und Prüfarzt. Von diesen waren 64,6 % und 63,2 % der, mit Boey behandelten, Studienteilnehmenden an Tag 7 Responder in Ruhe mit keiner oder geringer Schwere, im Vergleich zu 8,1 % und 10,0 % der Studienteilnehmenden unter Placebo, beurteilt durch Studienteilnehmende und Prüfarzt.

Die Ansprechraten für eine Verbesserung der Glabellafalten waren in allen Behandlungszyklen vergleichbar.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten aus Phase 3 mit Boey bei Patienten über 65 Jahren vor. Nur 7 % (38/532) der Studienteilnehmenden waren 65 Jahre oder älter, und die Ansprechraten auf die Behandlung an Tag 7 waren in dieser Population niedriger (58 % nach Beurteilung des Prüfarztes und 37 % nach Beurteilung der Teilnehmenden).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs

Mit den derzeit verfügbaren analytischen Technologien ist es nicht möglich, TrenibotulinumtoxinE nach intramuskulärer Injektion in der empfohlenen Dosis im peripheren Blut nachzuweisen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien bei Tieren zur Bewertung der Karzinogenität und Mutagenität durchgeführt. Nicht klinische Toxikologiedaten basierend auf akuten und chronischen Studien ergaben keine spezifischen Gefahrensignale für Menschen. In Studien an Mäusen wurden bei supraklinischen Dosen eine Verringerung des Atemzugvolumens und eine Zunahme des Minutenvolumens beobachtet. Konventionelle Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität wurden mit Boey nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
 Poloxamer 188
 Methionin
 Histidin
 Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat
 Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Es wurde eine chemische und physikalische Anbruchstabilität von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen die Anbruchstabilität und die Bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit einem Stopfen (Chlorbutylkautschuk) und einer Versiegelung (Aluminium).

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorgehensweise zur Rekonstitution

Boey nur mit steriler, konservierungsmittelfreier 0,9%iger Natriumchloridlösung zur Injektion rekonstituieren. Entsprechende Menge Verdünnungsmittel in eine Spritze aufziehen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Verdünnungstabelle

Hinzugefügtes Verdünnungsmittel (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung)	Ergibt eine Dosis (Einheiten pro 0,1 ml)
1 ml	140

Die Natriumchloridlösung durch das Vakuum aus der Spritze in die Durchstechflasche ziehen lassen, sodass sie langsam und vorsichtig an der Innenwand der Durchstechflasche hinuntertropft. Die Durchstechflasche verwerfen, wenn es Anzeichen eines Vakuumverlusts gibt (d. h., wenn das Verdünnungsmittel beim Einführen der Nadel nicht in die Durchstechflasche gezogen wird). Rekonstituiertes Boey ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Die rekonstituierte Lösung sollte vor der Verwendung visuell auf Klarheit und das Fehlen von Partikeln überprüft werden. Rekonstituiertes Boey nicht injizieren, wenn Partikel sichtbar sind.

Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt; ungenutzte Lösung ist zu verwerfen.

Vorgehensweise zur Vorbereitung der Injektion

Um eine Volumenabgabe von 0,5 ml zu erreichen, muss eine ausreichende Menge rekonstituierter Lösung in die Spritze aufgezo-gen werden, um den Volumenverlust durch das Entfernen von Luftblasen und das Vorfüllen der Spritze/Nadel auszugleichen.

- Mehr als 0,5 ml rekonstituierte Lösung in eine sterile Spritze aufziehen und alle Luftblasen entfernen.
- Die zur Entnahme des Produkts verwendete Nadel entfernen. Eine Nadel in geeigneter Größe für die Injektion anbringen und vorfüllen.

Vorgehensweise zur sicheren Entsorgung von Durchstechflaschen, Spritzen und verwendeten Materialien

Alle Durchstechflaschen (einschließlich abgelaufener Durchstechflaschen), Spritzen oder Materialien, die in direktem Kontakt mit dem Wirkstoff standen, sind als medizinischer Abfall zu entsorgen. Wenn eine Deaktivierung des Toxins gewünscht wird (z. B. bei Verschütten), wird die Verwendung von Natriumhypochlorit (NaClO) in einer Konzentration von mindestens 0,7 % oder einer Haushaltsbleiche mit mindestens 10 % Volumen/Volumen für 10 Minuten empfohlen, bevor die Entsorgung als medizinischer Abfall erfolgt.

Empfehlungen im Falle eines Ereignisses bei der Handhabung von Botulinumtoxin

Im Falle eines Ereignisses bei der Handhabung des Produkts, sei es im Pulverzustand oder rekonstituiert, müssen unverzüglich die nachfolgend beschriebenen geeigneten Maßnahmen eingeleitet werden.

- Verschüttetes muss aufgewischt werden: entweder mit einem saugfähigen Tuch, das in einer Natriumhypochloritlösung getränkt ist (Pulverprodukt), oder mit einem trockenen saugfähigen Tuch (rekonstituiertes Produkt).
- Kontaminierte Oberflächen müssen mit einem saugfähigen, in einer Natriumhypochloritlösung getränkten, Tuch gereinigt und anschließend getrocknet werden.
- Wenn eine Durchstechflasche zerbricht, ist wie oben beschrieben zu verfahren, die Glasscherben vorsichtig aufzusammeln und dabei darauf zu achten, dass keine Schnittverletzungen entstehen, und das Produkt aufzuwischen.
- Bei Hautkontakt mit dem Produkt mit einer Natriumhypochloritlösung abwaschen und anschließend gründlich mit viel Wasser abspülen.
- Bei Augenkontakt gründlich mit viel Wasser oder einer Augenspüllösung spülen.
- Bei einer Verletzung (Schnitte, Stiche) wie oben beschrieben verfahren und die entsprechenden medizinischen Maßnahmen entsprechend der injizierten Dosis ergreifen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2044/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juli 2026

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

LAB-10142