

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NUCEIVA 50 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
NUCEIVA 100 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 50 enheder botulinumtoksin type A produceret af *Clostridium botulinum*.
Hvert hætteglas indeholder 100 enheder botulinumtoksin type A produceret af *Clostridium botulinum*.

Efter rekonstitution indeholder hver 0,1 ml af opløsningen 4 enheder.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

NUCEIVA er indiceret til midlertidig forbedring af udseendet af moderate til svære lodrette rynker mellem øjenbrynene, der ses ved maksimal panderynken (glabellalinjer), når omfanget af ovenstående ansigtsrynker har en væsentlig psykologisk indvirkning på voksne personer på under 65 år.

4.2 Dosering og administration

NUCEIVA må kun administreres af læger med relevante kvalifikationer og relevant ekspertise i behandling af glabellalinjer og anvendelse af det fornødne udstyr.

Dosering

Den anbefalede injektion pr. muskelsted er 4 E/0,1 ml. Fem injektionssteder (se figur 1): 2 injektioner i hver corrugator-muskel (nederst midt for og øverst midt for) og 1 injektion i procerus-musklen for en samlet dosis på 20 enheder.

Et produkts botulinumtoksin-enheder kan ikke erstattes med et andet produkts. De anbefalede doser svarer ikke til andre botulinumtoksinpræparater.

Hvis der ikke opstår bivirkninger i løbet af det første behandlingsforløb, kan der udføres endnu et behandlingsforløb, forudsat at der går mindst 3 måneder mellem første og anden behandling.

Hvis behandlingen mislykkes (ingen synlig forbedring af glabellalinjer ved maksimal panderynken) én måned efter det første behandlingsforløb, kan følgende tages op til overvejelse:

- Undersøgelse af årsagerne til det manglende resultat, f.eks. uhensigtsmæssig injektionsteknik, injektion i de forkerte muskler og dannelse af botulinumtoksinneutraliserende antistoffer.
- Revurdering af, om behandling med botulinumtoksin af type A er hensigtsmæssigt.

Effekten og sikkerheden ved gentagne injektioner over mere end 12 måneder er ikke blevet evalueret.

Ældre

Der er begrænsede kliniske data vedrørende dette lægemiddel hos patienter over 65 år (se pkt. 5.1). Anvendelse af dette lægemiddel til patienter over 65 år frarådes.

Pædiatrisk population

Der findes ingen relevant anvendelse af dette lægemiddel hos den pædiatriske population.

Administration

Intramuskulær anvendelse.

Efter rekonstitution må NUCEIVA kun anvendes til behandling af en enkelt patient i en enkelt behandlingssession.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Se pkt. 6.6 vedrørende brugsanvisning, forsigtighedsregler før håndtering eller administration af lægemidlet, håndtering og bortskaffelse af hætteglassene.

Der skal udvises omhu for ikke at injicere dette lægemiddel i et blodkar, når det injiceres i de lodrette rynker mellem øjenbrynene, som ses ved maksimal panderynken (også kaldet glabellalinjer) (se pkt. 4.4).

Fysisk manipulation (såsom gnidning) på injektionsstedet i tidsrummet umiddelbart efter administration skal undgås.

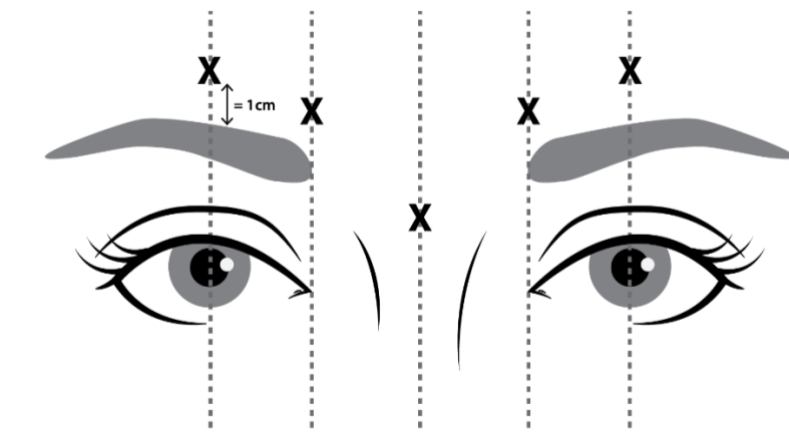
Administrationsanvisninger for glabellalinjer, som ses ved maksimal panderynken

Rekonstitueret NUCEIVA (50 enheder/1,25 ml, 100 enheder/2,5 ml) injiceres ved hjælp af en steril 30 G-kanyle.

For at mindske komplikationer i form af øjenlågsptose skal følgende foranstaltninger træffes:

- Der skal administreres 2 injektioner i hver corrugator-muskel (nederst midt for og øverst midt for) og 1 injektion i procerus-musklen for en samlet dosis på 20 enheder.
- Injektion i nærheden af musculuslevatorpalpebraesuperioris skal undgås, især hos patienter med større depressor-komplekser ved øjenbrynene.
- Laterale corrugator-injektioner skal placeres mindst 1 cm over arcussuperciliaris-knoglen.

Figur 1: Injektionspunkter



4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Generaliserede muskelaktivitetsforstyrrelser (f.eks. myastheniagravis eller Eaton Lambert-syndrom)

Infektion eller inflammation på de påtænkte injektionssteder.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelle

Anatomien og de anatomiske landemærker for musklerne procerus og corrugatorsupercili og de omgivende kar- og nerverestrukturer i glabellaregionen skal være forstået før administration af dette lægemiddel. Injektion i sårbare anatomiske strukturer, såsom nerver og blodkar, skal undgås.

Lokaliseret smerte, inflammation, paræstesi, hypoæstesi, ømhed, hævelse/ødem, erytem, lokaliseret infektion, blødning og/eller blå mærker er blevet sat i forbindelse med injektionen. Nålerelateret smerte og/eller angst har medført vasovagale reaktioner, herunder transitorisk symptomatisk hypotension og synkope.

Der skal udvises forsigtighed, når målmusklen viser tegn på udtalt svækkelse eller atrofi.

Der skal udvises omhu for ikke at injicere dette lægemiddel i et blodkar, når det injiceres i de glabellalinjer, som ses ved maksimal panderynken (se pkt. 4.2).

Der er en risiko for øjenlågsptose efter behandling (se pkt. 4.2).

Der skal udvises forsigtighed, hvis der har forekommet komplikationer ved tidligere injektioner med botulinumtoksin.

Blødningsforstyrrelser

Der skal udvises forsigtighed, når dette lægemiddel anvendes hos patienter med blødningsforstyrrelser, da injektionen kan medføre blå mærker.

Lokal og fjern spredning af toksinets virkning

Der er i meget sjældne tilfælde indberettet bivirkninger, der kan være relateret til spredning af toksin fjernt fra administrationsstedet, med botulinumtoksin (se pkt. 4.8). Synke- og vejrtrækningsbesvær er alvorlige hændelser, der kan medføre dødsfald. Injektion af dette lægemiddel frarådes hos patienter med dysfagi og aspiration i anamnesen.

Patienter eller deres omsorgspersoner skal anvises om straks at søge lægehjælp, hvis der opstår synke-, tale- eller vejrtrækningsforstyrrelser.

Eksisterende neuromuskulære forstyrrelser

Patienter med ikke anerkendte neuromuskulære forstyrrelser kan have øget risiko for at få klinisk betydende systemiske bivirkninger, herunder svær dysfagi og respirationsbesvær efter typiske doser af botulinumtoksin type A. I nogle af tilfældene varede dysfagien i flere måneder og krævede anlæggelse af ernæringssonde (se pkt. 4.3).

Der skal ligeledes udvises forsigtighed, når botulinumtoksin type A anvendes til behandling af patienter med amyotrofisk lateralsklerose eller med perifere neuromuskulære forstyrrelser.

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan i meget sjældne tilfælde forekomme en anafylaktisk reaktion efter injektion af botulinumtoksin. Der skal derfor være epinefrin (adrenalin) eller andre forholdsregler mod anafylaksi til rådighed.

Antistofdannelse

Der kan udvikles antistoffer mod botulinumtoksin type A under behandlingen med botulinumtoksin. Nogle af de antistoffer, der dannes, er neutraliserende, hvilket kan medføre, at behandlingen med botulinumtoksin type A svigter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Virkingen af botulinumtoksin kan teoretisk set forstærkes af aminoglykosidantibiotika, spectinomycin eller andre lægemidler, der interfererer med neuromuskulær transmission (f.eks. neuromuskulært blokerende lægemidler).

Virkingen ved administration af forskellige botulinumneurotoksin-serotyper samtidig eller med flere måneders mellemrum kendes ikke. Kraftig neuromuskulær svækkelse kan blive forværret ved administration af et andet botulinumtoksin, før virkningen af et tidligere administreret botulinumtoksin har fortaget sig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen fyldestgørende data fra anvendelse af botulinumtoksin type A hos gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Der foreligger ingen oplysninger om, hvorvidt botulinumtoksin type A udskilles i human brystmælk. Dette lægemiddel må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Virkingen af dette lægemiddel på menneskers fertilitet kendes ikke. Det er dog blevet påvist, at et andet botulinumtoksin type A forringede han- og hundyrers fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dette lægemiddel påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er en potentiel risiko for asteni, muskelsvækkelse, svimmelhed og synsforstyrrelser, hvilket kan påvirke kørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Alvorlige bivirkninger, der kan forekomme efter behandling med dette lægemiddel, omfatter øjenlågsptose, en immunreaktion, fjernspredning af toksin, udvikling eller forværring af en neuromuskulær forstyrrelse og overfølsomhedsreaktioner. De mest almindeligt indberettede

bivirkninger under behandlingen er hovedpine, som forekommer hos 9 % af patienterne, efterfulgt af øjenlågsptose, som forekommer hos 1 % af patienterne.

Oversigt over bivirkninger

Tabel 1 De NUCEIVA-relaterede bivirkninger er klassificeret efter systemorganklasse og deres hyppighed er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Foretrukken betegnelse	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje	Sjælden
Psykiske forstyrrelser	Depression	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed, migræne, muskeltonusforstyrrelse, taleforstyrrelse	Ikke almindelig
	Dysæstesi, ubehag i hovedet, hypoæstesi, paræstesi, sanseforstyrrelse	Sjælden
Øjne	Øjenlågsptose	Almindelig
	Astenopeni, blefarospasme, øjenbrynsptose, øjenlågsødem, hævet øje, sløret syn	Ikke almindelig
	Diplopi, tørt øje, føleforstyrrelse i øjenlåget	Sjælden
Øre og labyrint	Vertigo	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Rødmen	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Sjælden
Hud og subkutane væv	Pruritis	Ikke almindelig
	Dermal cyste, erytem, lysfølsomhedsreaktion, hudtumor, stram hud	Sjælden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskeltrækninger, muskel- og knoglesmerter, myalgi, halssmerter	Sjælden

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Blå mærker på appliceringsstedet, influenzalignende sygdom, blå mærker på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet	Almindelig
	Injektionssted: erytem, paræstesi på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, smerte, ømhed	Sjælden
Undersøgelser	Måling af intraokulært tryk	Sjælden
Traumer, forgiftning og behandlingskomplikationer	Kontusion	Ikke almindelig
	Hævelse efter proceduren, procedurerelateret hovedpine	Sjælden

Bemærk: Af de 1659 forsøgspersoner, der er blevet behandlet med NUCEIVA, forekom der kun sjældne bivirkninger hos 1 forsøgsperson. Ikke almindelige hændelser forekom hos mellem 2 og 7 forsøgspersoner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Appliceringsrelaterede bivirkninger

Appliceringsrelaterede bivirkninger, der er indberettet efter administration af dette lægemiddel, er ikke almindelige hændelser hver for sig, men almindelige, når de lægges sammen. Disse omfatter blå mærker på applicerings- og injektionsstedet, smerte på injektionsstedet og hævelse på injektionsstedet. Sjældent forekommende hændelser på injektionsstedet omfatter erytem, paræstesi, kløe, smerte og ømhed.

Bivirkninger fra stofklassen botulinumtoksin type A

Muskelatrofi

Muskelatrofi kan forventes efter gentagen botulinumbehandling sekundært til slap parese af de behandlede muskler.

Toksinspredning

Der er i meget sjældne tilfælde indberettet bivirkninger, der kan være relateret til spredning af toksin fjernt fra administrationsstedet, med botulinumtoksin (f.eks. muskelsvækkelse, vejrtrækningsbesvær, dysfagi eller konstipation) (se pkt. 4.4).

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan i meget sjældne tilfælde forekomme en anafylaktisk reaktion efter injektion af botulinumtoksin. Der skal derfor være epinefrin (adrenalin) eller andre forholdsregler mod anafylaksi til rådighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Tegnene på overdosering er ikke nødvendigvis tydelige efter injektionen. I tilfælde af utilsigtet injektion eller indtagelse skal patienten monitoreres af en læge i flere dage for tegn og symptomer på generel svækkelse eller muskellammelse. Hospitalsindlæggelse af patienter, der udviser symptomer på forgiftning med botulinumtoksin type A (generaliseret svækkelse, ptose, diplopi, synke- eller taleforstyrrelser eller lammelse af respirationsmusklerne), skal overvejes.

For hyppig eller overdreven dosering kan forstærke risikoen for antistofdannelse. Antistofdannelse kan medføre behandlingssvigt.

Overdosering med dette lægemiddel afhænger af dosis, injektionssted og det underliggende vævs egenskaber. Der er ikke indberettet tilfælde af systemisk toksicitet som følge af utilsigtet injektion af botulinumtoksin type A. Meget store doser kan give lokal eller fjern generaliseret og dyb neuromuskulær parese. Der er ikke indberettet tilfælde af indtagelse af botulinumtoksin type A.

Håndtering af overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres af en læge for symptomer på stærk muskelsvækkelse eller muskellammelse. Iværksæt symptomatisk behandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Muskelrelaxantia, andre muskelrelaxantia, perifert virkende, ATC-kode: M03AX01.

Virkningsmekanisme

Botulinumtoksin type A blokerer perifer acetylcholin-frigivelse ved præsynaptiske kolinerge nerveterminaler ved at spalte SNAP-25, et protein, der er afgørende for vellykket sammenkobling og frigivelse af acetylcholin fra vesikler inden i nerveenderne, hvilket medfører denervation af musklen og dermed slap parese.

Efter injektion sker der en initial hurtig binding af toksin med høj affinitet til specifikke receptorer på celleoverfladen. Derefter transporteres toksinet over plasmamembranen ved receptormedieret endocytose. Endelig frigives toksinet i cytosollet med progressiv hæmning af acetylcholin-frigivelsen til følge. De kliniske tegn manifesterer sig i løbet af 2-3 dage, og virkningen topper inden for 4 uger efter injektion.

Normalisering efter intramuskulær injektion finder normalt sted inden for 12 uger, efterhånden som nerveterminalerne vokser ud og forbindes med endepladerne igen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Glabbellaliner

540 patienter med moderate til svære glabbellaliner observeret ved maksimal panderynken, der følte, at deres glabbellaliner havde en vigtig psykologisk indvirkning (på humør-, angst eller depressionssymptomer) har været inkluderet i det europæiske/canadiske kliniske forsøg.

Injektioner med NUCEIVA reducerede glabbellalinjernes sværhedsgrad signifikant med 1 point eller mere ved maksimal panderynken i op til 139 dage målt ved investigators vurdering af glabbellalinjens sværhedsgrad ved maksimal panderynken.

Tabel 2 — Primært endepunkt for effekt — Glabellalinjeskala-score på 0 (ingen) eller 1 (mild) på dag 30 ifølge investigators vurdering ved maksimal kontraktion, PP-population

Respondere for det primære endepunkt for effekt	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolut forskel		
				BOTOX vs. placebo	NUCEIVA vs. placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Antal	2/48	202/244	205/235			
Procent	4,2 %	82,8 %	87,2 %	78,6 %	83,1 %	4,4 %
(% CI)	(0,0; 9,8)	(78,1; 87,5)	(83,0; 91,5)	(66,5; 85,5)	(70,3; 89,4)	(-1,9; 10,8)
P-værdi				< 0,001	< 0,001	

Glabellalinjeskala (GLS); 0=ingen rynker, 1=mild, 2=moderat, 3=svær

To dage efter injektion fandt investigator, at 12,2 % (6/49), 57,0 % (139/244) og 54,2 % (130/240) af de patienter, der blev behandlet med henholdsvis placebo, Botox og NUCEIVA var behandlingsrespondere (ingen eller mild sværhedsgrad ved maksimal panderynken).

Tabel 3 — Eksploratorisk endepunkt for effekt — Glabellalinjeskala-score på 0 (ingen) eller 1 (mild) på dag 30 ifølge investigators vurdering ved maksimal kontraktion for NUCEIVA-behandlede forsøgspersoner efter baseline-GLS-score ved maksimal kontraktion, ITT-population

Baseline-GLS-score ved maksimal kontraktion	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 på dag 30 ved maksimal kontraktion	GLS=1 på dag 30 ved maksimal kontraktion
2 (moderat)		
Antal	35/62	25/62
Procent	56,5 %	40,3 %
3 (svær)		
Antal	41/179	108/179
Procent	22,9 %	60,3 %

Glabellalinjeskala (GLS); 0=ingen rynker, 1=mild, 2=moderat, 3=svær. Nævnerne er baseret på antallet af forsøgspersoner med den angivne baseline-sværhedsgrad ved maksimal kontraktion, som havde GLS-scorer både ved baseline og på dag 30 ved maksimal kontraktion ifølge investigators vurdering.

Tabel 4 — Eksploratorisk endepunkt for effekt — Glabellalinjeskala-score på 0 (ingen) eller 1 (mild) på dag 30 ifølge investigators vurdering ved maksimal kontraktion for NUCEIVA-behandlede forsøgspersoner efter baseline-GLS-kategorier i hvile, ITT-population

Baseline-GLS-kategori i hvile	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 på dag 30 ved maksimal kontraktion	GLS=1 på dag 30 ved maksimal kontraktion
≤1 (dvs. ingen eller mild)		
Antal	61/103	40/103
Procent	59,2 %	38,8 %
>1 (dvs. moderat eller svær)		
Antal	15/138	93/138
Procent	10,9 %	67,4 %

Glabellalinjeskala (GLS); 0=ingen rynker, 1=mild, 2=moderat, 3=svær. Nævnerne er baseret på antallet af forsøgspersoner med den angivne baseline-sværhedsgrad i hvile, som også havde GLS-scorer både ved baseline og på dag 30 ved maksimal kontraktion ifølge investigators vurdering.

Injektioner med NUCEIVA reducerede også glabellalinjernes sværhedsgrad i hvile, et eksploratorisk endepunkt.

Tabel 5 — Eksploratorisk endepunkt for effekt — Glabellalinjeskala-score ≥ 2 bedre på dag 30 ifølge investigators vurdering i hvile, PP-population

Respondere for det eksploratoriske endepunkt for effekt	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolut forskel		
				BOTOX vs. placebo	NUCEIVA vs. placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Antal	0/27	36/149	32/133			
Procent	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %
(% CI)	(0,0; 12,8)	(17,5; 31,8)	(17,1; 32,2)	(11,4; 32,3)	(11,3; 32,4)	(-10,1; 9,9)
P-værdi				0,003	0,003	0,984

Der er begrænsede kliniske fase 3-data vedrørende NUCEIVA hos patienter over 65 år.

Responsvarigheden i fase 3-studiet var 139 dage baseret på en GLS-forbedring på 1 point. I alt 922 patienter deltog i to 1-årige open-label ikke-kontrollerede forsøg, og i løbet af disse forsøg modtog den gennemsnitlige patient 3 behandlinger.

Glabellalinjernes psykologiske indvirkning blev bekræftet ved indtræden i forsøget, og selvom der ikke kunne påvises nogen gavnlige virkning på det psykologiske velbefindende, sås der en mærkbar virkning på de patientrapporterede resultater sammenlignet med placebo. Ydermere var virkningen af NUCEIVA på det psykologiske velbefindende og de patientrapporterede resultater sammenlignelige med Botox, det aktive kontrolstof i forbindelse med det pivotale studie.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Dette lægemiddel er ikke blevet detekteret i det perifere blod efter intramuskulær injektion ved den anbefalede dosis.

Der er ikke udført studier af absorption, distribution, biotransformation og elimination (ADME-studier) på det aktive stof på grund af dette produkts beskaffenhed.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af akut toksicitet og toksicitet efter gentagne doser.

Reproduktionstoksicitet

Den potentielle indvirkning af dette lægemiddel på fertiliteten er ikke blevet undersøgt hos dyr. Hos drægtige rotter fremkaldte daglige intramuskulære injektioner af 0,5, 1 eller 4 enheder/kg under organogenesen (fra gestationsdag 6 til 16) ikke signifikante testartikel-relaterede toksikologiske virkninger på hunnerne og på embryo-føtal udvikling. Virkninger på peri-/postnatal udvikling er ikke blevet vurderet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Human albumin
Natriumchlorid

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

50 enheder
30 måneder

100 enheder
30 måneder

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 72 timer ved temperaturer på 2-8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før ibrugtagning brugerens ansvar. Opbevaringstiden er normalt ikke længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (type I glas) med påmonteret prop (chlorbutylgummi) og forsegling (hætte af aluminium).

Nuceiva 100 E:
Pakningsstørrelse på ét stk.

Nuceiva 50 E:
Pakningsstørrelse på ét stk.
Multipakning med 4 stk. (4 x 1) hætteglas.
Multipakning med 10 stk. (10 x 1) hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution skal udføres i overensstemmelse med principperne for aseptisk teknik. Dette lægemiddel rekonstitueres med en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion. I henhold til

nedenstående fortyndingstabel trækkes den anførte mængde 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion op i en injektionssprøjte, så der opnås en rekonstitueret opløsning med en koncentration på 4 enheder/0,1 ml.

	Hætteglas med 50 enheder	Hætteglas med 100 enheder
Tilsat mængde solvens (9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning)	1,25 ml	2,5 ml
Resulterende dosis (enheder pr. 0,1 ml)	4 enheder.	4 enheder

Den centrale del af gummiproppen skal rengøres med sprit.

Opløsningen fremstilles ved at injicere solvensen langsomt i hætteglasset med en kanyle gennem gummiproppen og ved forsigtigt at dreje hætteglasset for at undgå bobledannelse. Hætteglasset skal kasseres, hvis vakuummet ikke trækker solvensen ind i hætteglasset. Når opløsningen er rekonstitueret, skal den inspiceres visuelt før brug. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og farveløs og uden partikler.

Procedure, der skal følges med henblik på forsvarlig bortskaffelse af hætteglas, injektionssprøjter og anvendte materialer:

Straks efter brug og før bortskaffelse skal ikke anvendt rekonstitueret NUCEIVA-opløsning i hætteglasset og/eller injektionssprøjten inaktiveres med 2 ml fortyndet 0,5 % eller 1 % natriumhypochlorit-opløsning (klorinopløsning) og derefter bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Brugte hætteglas, injektionssprøjter og materialer må ikke tømmes og skal bortskaffes i egnede beholdere og bortskaffes som biologisk farligt affald i overensstemmelse med lokale krav.

Anbefalinger i tilfælde af uheld under håndtering af botulinumtoksin:

Hvis der sker et uheld under håndteringen af produktet, hvad enten det er i vakuumtørret eller rekonstitueret tilstand, skal de forholdsregler, der er beskrevet herunder, straks iværksættes.

- Toksinet er meget følsomt over for varme og visse kemikalier.
- Ethvert spild skal tørres op: Det vakuumtørrede produkt med et absorberende materiale, der er gennemvædet med en opløsning af natriumhypochlorit (klorinopløsning), og det rekonstituerede produkt med et tørt absorberende materiale.
- Forurenede overflader skal rengøres med et absorberende materiale, der er gennemvædet med en opløsning af natriumhypochlorit (klorinopløsning), og derefter tørres.
- Hvis et hætteglas går i stykker, skal glasstykkerne forsigtigt samles op, og produktet tørres op ifølge ovenstående anvisninger, idet snitskader på huden undgås.
- Hvis der kommer stænk på huden, skal de vaskes af med en opløsning af natriumhypochlorit. Skyl grundigt efter med rigeligt vand.
- Hvis der kommer stænk i øjnene, skal øjnene skylles grundigt med rigeligt vand eller med en øjenskylllevæske.

Hvis personen, der administrerer injektionen, skader sig selv (skærer, stikker sig), skal ovenstående anvisninger følges, og der skal træffes relevante lægelige foranstaltninger.

Disse anvisninger vedrørende anvendelse, håndtering og bortskaffelse skal følges nøje.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Nederlandene

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENSNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1364/001
EU/1/19/1364/002
EU/1/19/1364/003
EU/1/19/1364/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. september 2019

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Daewoong Pharmaceutical Co. Limited
35-14 Jeyakgongdan 4-gil
Hyangnam-eup
Hwaseong-si
Gyeonggi-do
18623
SYDKOREA

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
NEDERLANDENE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP. En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE/50 enheder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NUCEIVA 50 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
botulinumtoksin type A

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hætteglas indeholder 50 enheder botulinumtoksin type A
Efter rekonstitution indeholder hver 0,1 ml af opløsningen 4 enheder
Et produkts botulinumtoksin-enheder er ikke indbyrdes udskiftelige med et andet produkts

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Human albumin, natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intramuskulær anvendelse
Engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENSNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1364/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE/50 enheder – Ydre æske til multipakninger (med Bluebox)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NUCEIVA 50 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
botulinumtoksin type A

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hætteglas indeholder 50 enheder botulinumtoksin type A
Efter rekonstitution indeholder hver 0,1 ml af opløsningen 4 enheder
Et produkts botulinumtoksin-enheder er ikke indbyrdes udskiftelige med et andet produkts

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Human albumin, natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
Multipakning: 4 (4 x 1) hætteglas
Multipakning: 10 (10 x 1) hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intramuskulær anvendelse
Engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSSENSNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1364/003
EU/1/19/1364/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE/50 enheder – Mellemliggende æske til multipakninger (uden Bluebox)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NUCEIVA 50 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
botulinumtoksin type A

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hætteglas indeholder 50 enheder botulinumtoksin type A
Efter rekonstitution indeholder hver 0,1 ml af opløsningen 4 enheder
Et produkts botulinumtoksin-enheder er ikke indbyrdes udskiftelige med et andet produkts

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Human albumin, natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas. Del af en multipakning, må ikke sælges separat.
1 hætteglas. Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intramuskulær anvendelse
Engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENSNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1364/003
EU/1/19/1364/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS/50 enheder****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

NUCEIVA 50 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
botulinumtoksin type A
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 enheder

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE/100 enheder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NUCEIVA 100 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
botulinumtoksin type A

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hætteglas indeholder 100 enheder botulinumtoksin type A
Efter rekonstitution indeholder hver 0,1 ml af opløsningen 4 enheder
Et produkts botulinumtoksin-enheder er ikke indbyrdes udskiftelige med et andet produkts

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Human albumin, natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intramuskulær anvendelse
Engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1364/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS/100 enheder****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

NUCEIVA 100 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
botulinumtoksin type A
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER

100 enheder.

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

NUCEIVA 50 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning botulinumtoksin type A

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge NUCEIVA
3. Sådan skal du bruge NUCEIVA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

NUCEIVA indeholder det aktive stof botulinumtoksin type A.

Det forhindrer musklerne i at trække sig sammen, hvilket medfører midlertidig lammelse. Det virker ved at blokere nerveimpulserne til de muskler, hvori det er blevet indsprøjet.

NUCEIVA anvendes til midlertidig forbedring af udseendet af lodrette rynker mellem øjenbrynene. Det bruges til voksne under 65 år, som er stærkt psykisk påvirket af deres ansigtsrynker.

2. Det skal du vide, før der du begynder at bruge NUCEIVA

Brug ikke NUCEIVA:

- hvis du er allergisk over for botulinumtoksin type A eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du har myasthenia gravis eller Eaton Lambert-syndrom (kroniske sygdomme der påvirker musklerne)
- hvis du har en infektion eller betændelsestilstand på de påtænkte injektionssteder mellem øjenbrynene og over brynene (som vist i figur 1).

Advarsler og forsigtighedsregler

Der kan i meget sjældne tilfælde forekomme bivirkninger, som kan være relateret til spredning af botulinumtoksin fra det sted, hvor det er blevet sprøjtet ind (f.eks. muskelslaphed, synkebesvær, eller at mad eller drikke kommer i luftvejene). Patienter, der får de anbefalede doser, kan opleve voldsom muskelslaphed.

Lokaliseret smerte, betændelse/hævelse, unormal fornemmelse (paræstesi), nedsat følelse (hypoæstesi), ømhed, udslæt (erytem), lokaliseret infektion, blødning og/eller blå mærker er blevet forbundet med injektionen. Nålerelaterede smerter og/eller angst har resulteret i vasovagale reaktioner

såsom bleghed, kvalme, svedtendens, sløret syn, hurtig hjerterytme, svimmelhed, besvimelse og/eller et midlertidigt blodtryksfald, der forårsager svimmelhed eller besvimelse.

Kontakt straks lægen, hvis du har besvær med at synke, tale eller trække vejret efter behandlingen.

- Dette lægemiddel frarådes til patienter, der tidligere har haft synkebesvær (dysfagi) og vejtrækningsbesvær for nylig eller tidligere, hvilket ville udelukke sikker administration af produktet efter din læges mening.
- For hyppig eller overdreven dosering kan medføre antistofdannelse. Antistofdannelse kan forhindre botulinumtoksin type A i at virke — også for andre anvendelser.
- Der kan i meget sjældne tilfælde forekomme en allergisk reaktion efter indsprøjtning af botulinumtoksin. Symptomerne kan omfatte hudreaktioner, herunder nældefeber og kløe og rødmende eller bleg hud, hævede øjne, læber, mund eller svælg, svag og hurtig puls, svimmelhed og hvæsende vejtrækning eller åndenød.
- Hængende øjenlåg kan forekomme efter behandling.

Fortæl det til lægen:

- Hvis du har haft problemer med tidligere indsprøjtninger af botulinumtoksin.
- Hvis du en måned efter din første behandling ikke kan se nogen væsentlig forbedring af dine rynker.
- Hvis du lider af visse sygdomme i nervesystemet (såsom amyotrofisk lateral sklerose eller motorisk neuropati).
- Hvis du har betændelse på det eller de påtænkte injektionssted(er).
- Hvis de muskler, indsprøjtningen skal gives i, er svækkede eller svundet ind.
- Hvis du har en blødningsforstyrrelse, da indsprøjtningen kan medføre blå mærker.

Børn og unge

Brug af dette lægemiddel frarådes til personer under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med NUCEIVA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Det frarådes at bruge botulinumtoksin sammen med aminoglykosid-antibiotika, spectinomycin eller anden medicin, der påvirker nerveimpulserne til musklerne.

Fortæl det til lægen, hvis du for nylig har fået indsprøjtninger med en medicin, der indeholder botulinumtoksin (det aktive stof i NUCEIVA), da det kan give en for stærk virkning af dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Brug af dette lægemiddel frarådes under graviditet eller til kvinder, der er i stand til at få børn, og som ikke bruger prævention.

Dette lægemiddel frarådes til kvinder, der ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Muskelslaphed, svimmelhed og synsforstyrrelser i forbindelse med dette lægemiddel kan gøre det farligt at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før disse symptomer er forsvundet.

NUCEIVA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

3. Sådan skal du bruge NUCEIVA

Enhedsdoser for NUCEIVA kan ikke erstattes med enhedsdoser, der anvendes for andre præparater med botulinumtoksin.

Dette lægemiddel må kun indsprøjtes af læger med relevante kvalifikationer og relevant ekspertise i behandling af glabellaliner ved maksimal panderynken.

Den sædvanlige dosis NUCEIVA er 20 enheder. Du vil få indsprøjet det anbefalede volumen på 0,1 milliliter (ml) (4 enheder) dette lægemiddel i hvert af 5 indsprøjtningssteder.

Forbedring af, hvor fremtrædende rynkerne er, finder som regel sted inden for få dage efter behandlingen.

Din læge bestemmer, hvor længe der skal gå mellem behandlingerne.

Sådan indsprøjtes NUCEIVA

Dette lægemiddel sprøjtes ind i dine muskler (intramuskulært), direkte i det berørte område over og mellem øjenbrynene.

Efter rekonstituering bør NUCEIVA kun bruges til at behandle én patient med ét indgreb.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne forekommer som regel i løbet af de første par dage efter indsprøjtningen, og de er midlertidige. De fleste bivirkninger er lette til moderate.

Kontakt straks lægen, hvis du får besvær med at trække vejret, synke eller tale, efter at du har fået dette lægemiddel.

Kontakt straks lægen, hvis du får nældefeber, hævelser, herunder hævelser i ansigtet eller halsen, hvæsende vejrtrækning, føler dig svag eller får åndenød, da disse kan være symptomer på en allergisk reaktion.

Sandsynligheden for at få en bivirkning beskrives ved følgende kategorier:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)	Hovedpine, muskelubalance, der medfører hævede eller asymmetriske øjenbryn, hængende øjenlåg, blå mærke på indsprøjtningsstedet
--	---

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)	Føleforstyrrelser, ubehag i hovedet, tørt øje, hævet øjenlåg, hævet øje, muskeltrækninger, indsprøjtningssstedet: rødme, smerte, prikken
--	--

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn

Uåbnet hætteglas

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og æsken efter EXP.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NUCEIVA indeholder:

- Aktivt stof: 50 enheder botulinumtoksin type A.
- Øvrige indholdsstoffer: human albumin og natriumchlorid.

Udseende og pakningsstørrelser

NUCEIVA er et hvidt pulver til injektionsvæske, opløsning i et gennemsigtigt hætteglas af glas. Hver pakning indeholder 1 hætteglas eller 4 (4 x 1) hætteglas eller 10 (10 x 1) hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Nederlandene

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned AAAA}.

NEDENSTÅENDE OPLYSNINGER ER KUN TIL SUNDHEDSPERSONER:

Botulinum toxin enheder fra forskellige produkter kan ikke udskiftes med hinanden. De anbefalede doser i enheder svarer ikke til andre botulinumtoksinpræparater.

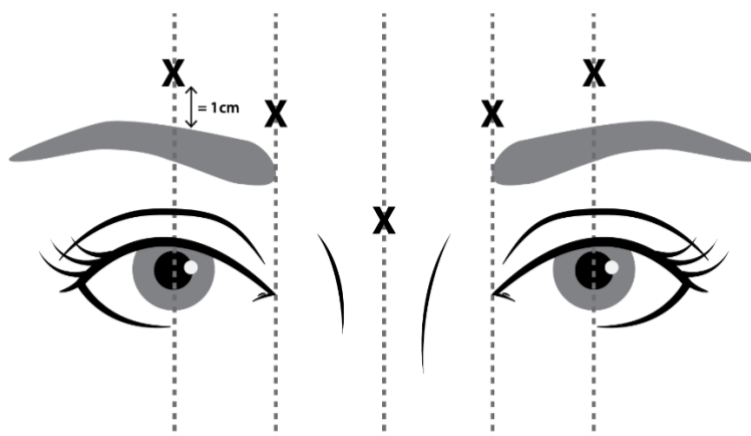
Rekonstitution skal udføres i overensstemmelse med god klinisk praksis, særlig med hensyn til aseptisk teknik. NUCEIVA rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning. Træk 1,25 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning op i en injektionssprøjte, så der opnås en rekonstitueret injektionsvæske, opløsning med en koncentration på 4 enheder/0,1 ml.

Mængde solvens, der skal tilsættes et hætteglas med 50 enheder (9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning)	Resulterende dosis (Enheder pr. 0,1ml)
1,25 ml	4,0 E

Den centrale del af gummiproppen skal rengøres med sprit. Injicér langsomt fortyndingsmidlet i hætteglasset med en kanyle gennem gummiproppen, og drej hætteglasset forsigtigt for at undgå bobledannelse. Hætteglasset skal kasseres, hvis vakuummet ikke trækker fortyndingsmidlet ind i hætteglasset. Når injektionsvæsken er rekonstitueret, skal den inspiceres visuelt før brug for at kontrollere, at opløsningen er klar, farveløs og uden partikler.

Rekonstitueret NUCEIVA (50 enheder/1,25 ml) injiceres ved hjælp af en steril 30 G-kanyle. Der administreres 4 enheder (4 E/0,1 ml) på hvert af de 5 injektionssteder (se figur 1): 2 injektioner i hver corrugator-muskel (nederst midt for og øverst midt for) og 1 injektion i procerus-musklen for en samlet dosis på 20 enheder.

Figur 1: Injektionspunkter



For at mindske komplikationer i form af øjenlågsptose skal følgende foranstaltninger træffes:

- Undgå injektion i nærheden af musculus levator palpebrae superioris, især hos patienter med større depressor-komplekser ved øjenbrynene.
- Laterale corrugator-injektioner skal placeres mindst 1 cm over arcus superciliaris-knoglen.
- Sørg for at injicere den nøjagtige volumen/dosis, og hold den så vidt muligt på et minimum.

Procedure, der skal følges med henblik på forsvarlig bortskaffelse af hætteglas, injektionssprøjter og anvendte materialer:

Straks efter brug og før bortskaffelse skal ikke anvendt rekonstitueret NUCEIVA injektionsvæske, opløsning i hætteglasset og/eller injektionssprøjten inaktiveres med 2 ml fortyndet natriumhypochloritopløsning med 0,5 % eller 1 % tilgængelig chlor. Bortskaffes efter inaktivering i henhold til lokale krav.

Brugte hætteglas, injektionssprøjter og materialer må ikke tømmes og skal bortskaffes i egnede beholdere og bortskaffes i overensstemmelse med lokale regler.

Anbefalinger i tilfælde af uheld under håndtering af botulinumtoksin:

Hvis der sker et uheld under håndteringen af produktet, hvad enten det er i vakuumtørret eller rekonstitueret tilstand, skal de forholdsregler, der er beskrevet herunder, straks iværksættes.

- Toksinet er meget følsomt over for varme og visse kemikalier.
- Ethvert spild skal tørres op: Det vakuumtørrede produkt med et absorberende materiale, der er gennemvædet med en opløsning af natriumhypochlorit (klorinopløsning), og det rekonstituerede produkt med et tørt absorberende materiale.
- Forureneede overflader skal rengøres med et absorberende materiale, der er gennemvædet med en opløsning af natriumhypochlorit (klorinopløsning), og derefter tørres.
- Hvis et hætteglas går i stykker, skal glasstykkerne forsigtigt samles op, og produktet tørres op ifølge ovenstående anvisninger, idet snitskader på huden undgås.
- Hvis der kommer stænk på huden, skal de vaskes af med en opløsning af natriumhypochlorit. Skyl grundigt efter med rigeligt vand.
- Hvis der kommer stænk i øjnene, skal øjnene skylles grundigt med rigeligt vand eller med en øjenskylllevæske.
- Hvis personen, der administrerer injektionen, skader sig selv (skærer, stikker sig), skal ovenstående anvisninger følges, og der skal træffes relevante lægelige foranstaltninger i forhold til den injicerede dosis.

Disse anvisninger vedrørende anvendelse, håndtering og bortskaffelse skal følges nøje.

Indlægsseddel: Information til brugeren

NUCEIVA 100 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning botulinumtoksin type A

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge NUCEIVA
3. Sådan skal du bruge NUCEIVA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

NUCEIVA indeholder det aktive stof botulinumtoksin type A.

Det forhindrer musklerne i at trække sig sammen, hvilket medfører midlertidig lammelse. Det virker ved at blokere nerveimpulserne til de muskler, hvori det er blevet indsprøjet.

NUCEIVA anvendes til midlertidig forbedring af udseendet af lodrette rynker mellem øjenbrynene. Det bruges til voksne under 65 år, som er stærkt psykisk påvirket af deres ansigtsrynker.

2. Det skal du vide, før der bruges NUCEIVA

NUCEIVA må ikke bruges:

- hvis du er allergisk over for botulinumtoksin type A eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du har myasthenia gravis eller Eaton Lambert-syndrom (kroniske sygdomme der påvirker musklerne)
- hvis du har en infektion eller betændelsestilstand på de påtænkte injektionssteder mellem øjenbrynene og over brynene (som vist i figur 1).

Advarsler og forsigtighedsregler

Der kan i meget sjældne tilfælde forekomme bivirkninger, som kan være relateret til spredning af botulinumtoksin fra det sted, hvor det er blevet sprøjet ind (f.eks. muskelslaphed, synkebesvær, eller at mad eller drikke kommer i luftvejene). Patienter, der får de anbefalede doser, kan opleve voldsom muskelslaphed.

Lokaliseret smerte, betændelse/hævelse, unormal fornemmelse (paræstesi), nedsat følelse (hypoæstesi), ømhed, udslæt (erytem), lokaliseret infektion, blødning og/eller blå mærker er blevet forbundet med injektionen. Nålerelaterede smerter og/eller angst har resulteret i vasovagale reaktioner

såsom bleghed, kvalme, svedtendens, sløret syn, hurtig hjerterytme, svimmelhed, besvimelse og/eller et midlertidigt blodtryksfald, der forårsager svimmelhed eller besvimelse.

Kontakt straks lægen, hvis du har besvær med at synke, tale eller trække vejret efter behandlingen.

- Dette lægemiddel frarådes til patienter, der tidligere har haft synkebesvær (dysfagi) og vejtrækningsbesvær for nylig eller tidligere, hvilket ville udelukke sikker administration af produktet efter din læges mening.
- For hyppig eller overdreven dosering kan medføre antistofdannelse. Antistofdannelse kan forhindre botulinumtoksin type A i at virke — også for andre anvendelser. For at forebygge dette skal der gå mindst 3 måneder mellem behandlingerne.
- Der kan i meget sjældne tilfælde forekomme en allergisk reaktion efter indsprøjtning af botulinumtoksin. Symptomerne kan omfatte hudreaktioner, herunder nældefeber og kløe og rødmende eller bleg hud, hævede øjne, læber, mund eller svælg, svag og hurtig puls, svimmelhed og hvæsende vejtrækning eller åndenød.
- Hængende øjenlåg kan forekomme efter behandling.

Fortæl det til lægen:

- Hvis du har haft problemer med tidligere indsprøjtninger af botulinumtoksin.
- Hvis du en måned efter din første behandling ikke kan se nogen væsentlig forbedring af dine rynker.
- Hvis du lider af visse sygdomme i nervesystemet (såsom amyotrofisk lateral sklerose eller motorisk neuropati).
- Hvis du har betændelse på det eller de påtænkte injektionssted(er).
- Hvis de muskler, indsprøjtningen skal gives i, er svækkede eller svundet ind.
- Hvis du har en blødningsforstyrrelse, da indsprøjtningen kan medføre blå mærker.

Børn og unge

Brug af dette lægemiddel frarådes til personer under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med NUCEIVA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det frarådes at bruge botulinumtoksin sammen med aminoglykosid-antibiotika, spectinomycin eller anden medicin, der påvirker nerveimpulserne til musklerne.

Fortæl det til lægen, hvis du for nylig har fået indsprøjtninger med en medicin, der indeholder botulinumtoksin (det aktive stof i NUCEIVA), da det kan give en for stærk virkning af dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Brug af dette lægemiddel frarådes under graviditet eller til kvinder, der er i stand til at få børn, og som ikke bruger prævention.

Dette lægemiddel frarådes til kvinder, der ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Muskelslaphed, svimmelhed og synsforstyrrelser i forbindelse med dette lægemiddel kan gøre det farligt at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før disse symptomer er forsvundet.

NUCEIVA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

3. Sådan skal NUCEIVA bruges

Enhedsdoser for NUCEIVA kan ikke erstattes med enhedsdoser, der anvendes for andre præparater med botulinumtoksin.

Dette lægemiddel må kun indsprøjtes af læger med relevante kvalifikationer og relevant ekspertise i behandling af glabellaliner ved maksimal panderynken.

Den sædvanlige dosis NUCEIVA er 20 enheder. Du vil få indsprøjet det anbefalede volumen på 0,1 milliliter (ml) (4 enheder) dette lægemiddel i hvert af 5 indsprøjtningsteder.

Forbedring af, hvor fremtrædende rynkerne er, finder som regel sted inden for få dage efter behandlingen.

Din læge bestemmer, hvor længe der skal gå mellem behandlingerne.

Sådan indsprøjtes NUCEIVA

Dette lægemiddel sprøjtes ind i dine muskler (intramuskulært), direkte i det berørte område over og mellem øjenbrynene.

Efter rekonstituering bør NUCEIVA kun bruges til at behandle én patient med ét indgreb.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne forekommer som regel i løbet af de første par dage efter indsprøjtningen, og de er midlertidige. De fleste bivirkninger er lette til moderate.

Kontakt straks lægen, hvis du får besvær med at trække vejret, synke eller tale, efter at du har fået dette lægemiddel.

Kontakt straks lægen, hvis du får nældefeber, hævelser, herunder hævelser i ansigtet eller halsen, hvæsende vejrtrækning, føler dig svag eller får åndenød, da disse kan være symptomer på en allergisk reaktion.

Sandsynligheden for at få en bivirkning beskrives ved følgende kategorier:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)	Hovedpine, muskelubalance, der medfører hævede eller asymmetriske øjenbryn, hængende øjenlåg, blå mærke på indsprøjtningstedet
--	--

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)	Føleforstyrrelser, ubehag i hovedet, tørt øje, hævet øjenlåg, hævet øje, muskeltrækninger, indsprøjtningssstedet: rødme, smerte, prikken
--	--

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn

Uåbnet hætteglas

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og æsken efter EXP.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NUCEIVA indeholder

- Aktivt stof: 100 enheder botulinumtoksin type A.
- Øvrige indholdsstoffer: human albumin og natriumchlorid.

Udseende og pakningsstørrelser

NUCEIVA er et hvidt pulver til injektionsvæske, opløsning i et gennemsigtigt hætteglas af glas. Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Nederlandene

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

NEDENSTÅENDE OPLYSNINGER ER KUN TIL SUNDHEDSPERSONER:

Botulinum toxin enheder fra forskellige produkter kan ikke udskiftes med hinanden. De anbefalede doser i enheder svarer ikke til andre botulinumtoksinpræparater.

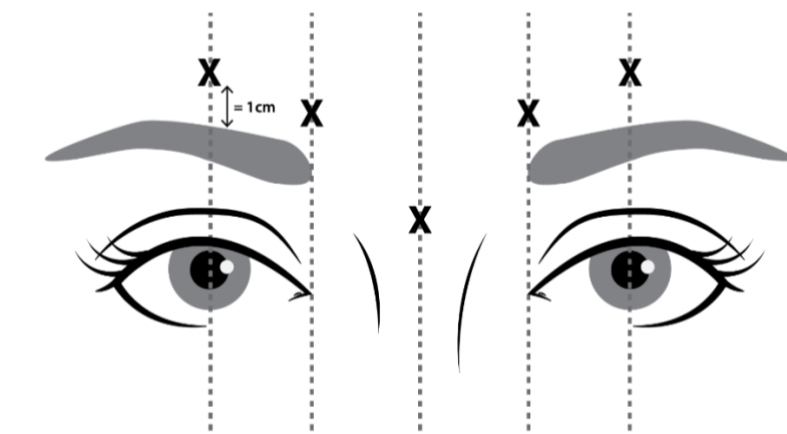
Rekonstitution skal udføres i overensstemmelse med god klinisk praksis, særlig med hensyn til aseptisk teknik. NUCEIVA rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning. Træk 2,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning op i en injektionssprøjte, så der opnås en rekonstitueret injektionsvæske, opløsning med en koncentration på 4 enheder/0,1 ml.

Mængde solvens, der skal tilsættes et hætteglas med 100 enheder (9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning)	Resulterende dosis (Enheder pr. 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 E

Den centrale del af gummiproppen skal rengøres med sprit. Injicér langsomt fortyndingsmidlet i hætteglasset med en kanyle gennem gummiproppen, og drej hætteglasset forsigtigt for at undgå bobledannelse. Hætteglasset skal kasseres, hvis vakuummet ikke trækker fortyndingsmidlet ind i hætteglasset. Når injektionsvæsken er rekonstitueret, skal den inspiceres visuelt før brug for at kontrollere, at opløsningen er klar, farveløs og uden partikler.

Rekonstitueret NUCEIVA (100 enheder/2,5 ml) injiceres ved hjælp af en steril 30 G-kanyle. Der administreres 4 enheder (4 E/0,1 ml) på hvert af de 5 injektionssteder (se figur 1): 2 injektioner i hver corrugator-muskel (nederst midt for og øverst midt for) og 1 injektion i procerus-musklen for en samlet dosis på 20 enheder.

Figur 1: Injektionspunkter



For at mindske komplikationer i form af øjenlågsptose skal følgende foranstaltninger træffes:

- Undgå injektion i nærheden af musculus levator palpebrae superioris, især hos patienter med større depressor-komplekser ved øjenbrynene.
- Laterale corrugator-injektioner skal placeres mindst 1 cm over arcus superciliaris-knoglen.
- Sørg for at injicere den nøjagtige volumen/dosis, og hold den så vidt muligt på et minimum.

Procedure, der skal følges med henblik på forsvarlig bortskaffelse af hætteglas, injektionssprøjter og anvendte materialer:

Straks efter brug og før bortskaffelse skal ikke anvendt rekonstitueret NUCEIVA injektionsvæske, opløsning i hætteglasset og/eller injektionssprøjten inaktiveres med 2 ml fortyndet natriumhypochloritopløsning med 0,5 % eller 1 % tilgængelig chlor. Bortskaffes efter inaktivering i henhold til lokale krav.

Brugte hætteglas, injektionssprøjter og materialer må ikke tømmes og skal bortskaffes i egnede beholdere og bortskaffes i overensstemmelse med lokale regler.

Anbefalinger i tilfælde af uheld under håndtering af botulinumtoksin:

Hvis der sker et uheld under håndteringen af produktet, hvad enten det er i vakuumtørret eller rekonstitueret tilstand, skal de forholdsregler, der er beskrevet herunder, straks iværksættes.

- Toksinet er meget følsomt over for varme og visse kemikalier.
- Ethvert spild skal tørres op: Det vakuumtørrede produkt med et absorberende materiale, der er gennemvædet med en opløsning af natriumhypochlorit (klorinopløsning), og det rekonstituerede produkt med et tørt absorberende materiale.
- Forureneede overflader skal rengøres med et absorberende materiale, der er gennemvædet med en opløsning af natriumhypochlorit (klorinopløsning), og derefter tørres.
- Hvis et hætteglas går i stykker, skal glasstykkerne forsigtigt samles op, og produktet tørres op ifølge ovenstående anvisninger, idet snitskader på huden undgås.
- Hvis der kommer stænk på huden, skal de vaskes af med en opløsning af natriumhypochlorit. Skyl grundigt efter med rigeligt vand.
- Hvis der kommer stænk i øjnene, skal øjnene skylles grundigt med rigeligt vand eller med en øjenskylllevæske.
- Hvis personen, der administrerer injektionen, skader sig selv (skærer, stikker sig), skal ovenstående anvisninger følges, og der skal træffes relevante lægelige foranstaltninger i forhold til den injicerede dosis.

Disse anvisninger vedrørende anvendelse, håndtering og bortskaffelse skal følges nøje.