

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE



Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nuceiva, 50 ühikut süstelahuse pulber
Nuceiva, 100 ühikut süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 50 ühikut *Clostridium botulinum*'i toodetud A-tüüpi botulismitoksiini.
Üks vial sisaldab 100 ühikut *Clostridium botulinum*'i toodetud A-tüüpi botulismitoksiini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,1 ml lahust 4 ühikut.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nuceiva on näidustatud ajutiseks välimuse parandamiseks maksimaalsel kulmukortsutamisel ilmnevate mõõdukate kuni sügavate kulmudevaheliste vertikaalkortsude (glabellaarkortsud) ajutiseks silumiseks alla 65-aastastel täiskasvanutel, kui eelmainitud näokortsude sügavus avaldab olulist psühholoogilist mõju.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nuceivat tohib manustada ainult arst, kelle kvalifikatsioon ning kogemused glabellaarkortsude ravis ja vajalike seadmete kasutamises on nõuetekohased.

Annustamine

Soovitav süstekogus lihase kohta on 4 ühikut / 0,1 ml. Viis süste kohta (vt joonis 1): 2 süsti mõlemasse kulmukortsutajalihasesse (alumisse keskossa ja ülemisse keskossa) ja 1 süst salelihasesse koguannuses 20 ühikut.

Erinevate toodete botulismitoksiini ühikud ei ole omavahel asendatavad. Soovitavad annused erinevad muudest botulismitoksiini preparaatidest.

Kõrvaltoimete puudumise korral esmase ravikuuri ajal võib teha lisaravikuuri minimaalselt 3-kuulise intervalliga esmase ja korduva ravikuuri vahel.

Ravi ebaõnnestumise korral (maksimaalsel kulmukortsutamisel ilmnevad glabellaarkortsud ei vähene nähtavalt) võib üks kuu pärast esmast ravikuuri kaaluda järgmisi toimimisviise:

- ebaõnnestumise põhjuste uurimine, nt sobimatu süstimistehnika, süstimine valedesse lihastesse ja botulismitoksiini neutraliseerivate antikehade teke;
- A-tüüpi botulismitoksiiniga ravi asjakohasuse ümberhindamine.

Korduvate süstide efektiivsust ja ohutust pärast 12 kuu möödumist ei ole hinnatud.

Eakad patsiendid

Kliinilised andmed Nuceiva kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on piiratud (vt lõik 5.1). Nuceivat ei soovitata kasutada üle 65-aastastel patsientidel.

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Puudub Nuceiva asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Intramuskulaarne

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tohib Nuceivat kasutada ühe patsiendi raviks ühe ravikorra jooksul.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kasutusjuhised, ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist, viaalide käsitlemine ja hävitamine vt lõik 6.6.

Nuceiva süstimisel maksimaalsel kulmukortsutamisel ilmnevatesse kulmudevahelistesse vertikaalkortsudesse (glabellaarkortsudesse) tuleb veenduda, et seda ei süstitaks veresoonde (vt lõik 4.4).

Peab vältima süstekoha füüsilist mõjutamist (näiteks hõõrumist) vahetult peale manustamist.

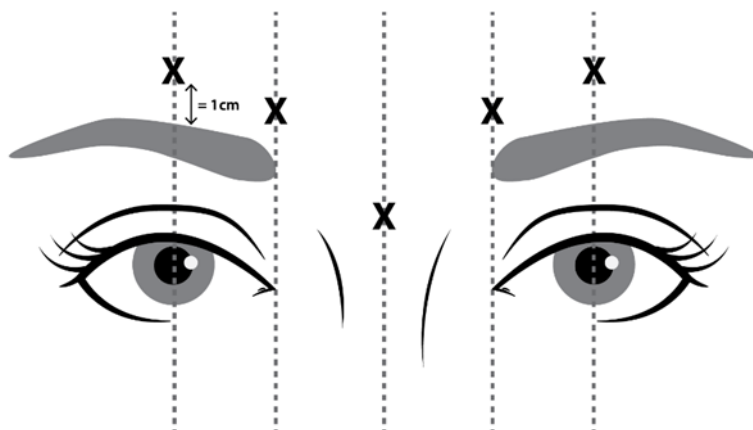
Manustamisjuhised maksimaalsel kulmukortsutamisel ilmnevate glabellaarkortsude korral

Manustamiskõlblikuks muudetud Nuceiva (50 ühikut / 1,25 ml; 100 ühikut / 2,5 ml) süstimisel kasutatakse steriilset 30G nõela.

Tüsistuse, silmalau ptoosi, vähendamiseks tuleb kasutada järgmiseid meetmeid:

- 2 süsti tuleb manustada mõlemasse kulmukortsutajalihasesse (alumisse keskossa ja ülemisse keskossa) ja 1 süst salelihasesse koguanuses 20 ühikut.
- Tuleb vältida süstimist ülalau tõsturihase lähedusse, seda eriti patsientidel, kellel on lai kulmulangetajalihase kompleks.
- Kulmukortsutajalihaste lateraalosadesse tehtavad süstid tuleb teha vähemalt 1 cm kõrgemale luulisest kulmukaarest.

Joonis 1. Süstekohad



4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Üldised lihastegevuse häired (nt raske müasteenia või Lamberti-Eatoni sündroom).

Nakkus või põletik kavandatud süstekohtades.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Enne Nuceiva manustamist tuleb tunda saelihase ja kulmukortsutajalihaste ning ümbritsevate veresoonte ja närvistruktuuride anatoomiat ja anatoomilisi orientiire glabellaarpiirkonnas. Tuleb vältida süstimist õrnadesse anatoomilistesse struktuuridesse, näiteks närvid ja veresooned.

Süstidega on seostatud lokaalset valu, põletikku, paresteesiat, hüpesteesiat, valulikkust, turset/ödeemi, erüteemi, lokaliseerunud infektsiooni, veritsust ja/või verevalumeid. Nõelatorkega seotud valu ja/või ärevus on põhjustanud vasovagaalseid reaktsioone, sealhulgas mööduvat sümptomaatilist hüpotensiooni ja sünkoopi.

Tuleb olla ettevaatlik, kui süstitavas lihases esineb väljendunud nõrkus või atroofia.

Nuceiva süstimisel maksimaalsel kulmukortsutamisel ilmnevatesse glabellaarkortsudesse tuleb veenduda, et seda ei süstitaks veresoonde (vt lõik 4.2).

Pärast ravi on silmalau ptoosi risk (vt lõik 4.2).

Kui varasemad botulismitoksiini süstid on põhjustanud tüsistusi, tuleb olla ettevaatlik.

Hüübimishäired

Kui kasutada Nuceivat hüübimishäiretega patsientidel, tuleb olla ettevaatlik, kuna süstimine võib põhjustada verevalumeid.

Toksiini lokaalne ja kaugeleulatuv toime

Botulismitoksiini korral on väga harva teatatud kõrvaltoimetest, mis võivad olla seotud toksiini levimisega manustamiskohast kaugemale (vt lõik 4.8). Neelamis- ja hingamisraskused on tõsised ja võivad põhjustada surma. Nuceivat ei soovitata süstida düsfaagia ja aspiratsiooni anamneesiga patsientidele.

Patsientidele või hooldajatele tuleb soovitada pöörduda neelamis-, kõne- või hingamishäirete tekkimisel kohe arsti poole.

Olemasolevad neuromuskulaarsed häired

Diagnoosimata neuromuskulaarsete häiretega patsientidel võib A-tüüpi botulismitoksiini tüüpiliste annuste korral olla suurem risk kliiniliselt oluliste süsteemsete toimete, sealhulgas raske düsfaagia ja respiratoorsete häirete, tekkeks. Mõnel sellisel juhul on düsfaagia kestnud mitu kuud ja toitmiseks on paigaldatud nasogastraalsond (vt lõik 4.3).

Samuti tuleb olla ettevaatlik, kui A-tüüpi botulismitoksiini kasutatakse amüotroofilise lateraalskleroosi või perifeersete neuromuskulaarsete häiretega patsientide raviks.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Väga harva pärast botulismitoksiini süstimist võib tekkida anafülaktiline reaktsioon. Seetõttu peavad olema käepärast epinefriin (adrenaliin) või muud anafülaksiavastased vahendid.

Antikehade teke

Ravi ajal botulismitoksiiniga võivad tekkida antikehad A-tüüpi botulismitoksiini vastu. Mõni tekkiv antikeha on neutraliseeriv, mis võib viia A-tüüpi botulismitoksiiniga ravi ebaõnnestumiseni.

Nõutav on Nuceiva kasutamine ainult ühe patsiendi raviks ühe ravikorra ajal.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Teoreetiliselt võivad botulismitoksiini toimet tugevdada aminoglükosiidantibiootikumid, spektinomütsiin või muud ravimid, mis mõjutavad neuromuskulaarset ülekannet (nt neuromuskulaarsed blokaatorid).

Erinevate botulismi neurotoksiini serotüüpide samaaegse või mitmekuulise vahega manustamise toime ei ole teada. Ülemäärast neuromuskulaarset nõrkust võib süvendada muu botulismitoksiini manustamine enne varem manustatud botulismitoksiini toime kadumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed A-tüüpi botulismitoksiini kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsed on reproduktiivtoksilisuse hindamiseks ebapiisavad (vt lõik 5.3). Nuceivat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Puudub teave, kas Nuceiva eritub inimese rinnapiima. Nuceivat ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Nuceiva mõju inimese fertiilsusele ei ole teada. Siiski on muu A-tüüpi botulismitoksiin tõendatult vähendanud isas- ja emasloomade fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nuceiva mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. On astenia, lihaskõrge, peapöörituse ja nägemishäirete potentsiaalne tekkerisk, mis võib mõjutada autojuhtimist ja masinate käsitlemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rasked kõrvaltoimed, mis võivad esineda pärast ravi Nuceivaga, on muu hulgas silmalau ptoos, immuunvastus, toksiini kaugtoime, neuromuskulaarse häire tekkimine või süvenemine ja ülitundlikkusreaktsioonid. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal on peavalu, mis esineb 9,0%-l patsientidest, ja silmalau ptoos, mis esineb 1,0%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

Tabel 1. Nuceivaga seotud kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Organsüsteemi klass	Eelistatav termin	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Harv
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Peapööritus, migreen, lihastoonuse häire, kõnehäire	Aeg-ajalt
	Düsesteesia, ebamugavustunne peas, hüpesteesia, paresteesia, tundlikkushäired	Harv
Silma kahjustused	Silmalau ptoos	Sage
	Astenoopia, blefarospasm, kulmu ptoos, silmalau turse, silma turse, ähmastunud nägemine	Aeg-ajalt
	Kahelinägemine, silmade kuivus, silmalau tundlikkushäire	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Harv
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks	Harv

Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Harv
Naha ja nahaaluskoekahjustused	Kihelus	Aeg-ajalt
	Nahatsüst, erüteem, valgustundlikkusreaktsioon, nahamass, naha pingsus	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused	Lihasetõmbused, luu- ja lihaskonna valu, müalgia, kaelavalu	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Manustamiskoha verevalum, gripilaadne haigus, süstekoha verevalum, süstekoha valu, süstekoha turse	Sage
	Süstekoht: erüteem, süstekoha paresteesia, süstekoha sügelus, valu, valulikkus	Harv
Uuringud	Silmasisese rõhu mõõtmine	Harv
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kontusioon	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne turse, protseduuriaegne peavalu	Harv

NB! Nuceivaga ravitud 1659 isikust esinesid harvad kõrvaltoimed ainult 1 isikul. Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed esinesid 2 kuni 7 isikul.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Manustamisega seotud kõrvaltoimed

Pärast Nuceiva manustamist teatatud manustamisega seotud kõrvaltoimed esinevad individuaalselt aeg-ajalt, kuid kokku arvestatuna sageli. Nende hulka kuuluvad manustamis- ja süstekoha verevalumid, süstekoha valu ja süstekoha turse. Harva teatatud süstekoha reaktsioonide hulka kuuluvad erüteem, paresteesia, kihelus, valu ja valulikkus.

A-tüüpi botulismitoksiini aineteklassi kõrvaltoimed

Lihastroofia

Lihastroofia pärast korduvat ravi botulismitoksiiniga tekib eeldatavasti sekundaarsena ravitud lihaste lõdvale paralüüsile.

Toksiini levik

Kõrvaltoimetest, mis võivad olla seotud toksiini levimisega manustamiskohast kaugemale, on botulismitoksiini puhul teatatud väga harva (nt lihasnõrkus, hingamisraskused, düsfaagia või kõhukinnisus) (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Väga harva pärast botulismitoksiini süstimist võib tekkida anafülaktiline reaktsioon. Seetõttu peavad olema käepärast epinefriin (adrenaliin) või muud anafülaksiavastased vahendid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Üleannustamise nähud ei pruugi ilmneda kohe pärast süstimist. Juhuslikul süstimisel või allaneelamisel tuleb patsienti meditsiiniliselt jälgida mitu päeva üldise nõrkuse või lihashalvatuse nähtude ja sümptomite suhtes. Hospitaliseerimist tuleb kaaluda patsientidel, kellel esinevad A-tüüpi botulismitoksiini mürgituse sümptomid (generaliseerunud nõrkus, ptoos, kahelinägemine, neelamis- ja kõnehäired või hingamisteede lihaste parees).

Liiga sage või ülemäärane annustamine võib suurendada antikehade tekke riski. Antikehade teke võib põhjustada ravi ebaõnnestumist.

Nuceiva üleannustamine sõltub annusest, süstekohast ja nahaaluse koe omadustest. Ei ole täheldatud ühtegi süsteemse toksilisuse juhtu, mille põhjus on A-tüüpi botulismitoksiini juhuslik süstimine. Liiga suured annused võivad põhjustada lokaalset või eemalolevat generaliseerunud ja rasket neuromuskulaarset halvatust. Ei ole teatatud ühestki A-tüüpi botulismitoksiini allaneelamise juhtumist.

Üleannustamise ravi

Üleannustamise korral tuleb patsienti meditsiiniliselt jälgida ülemäärase lihasnõrkuse või lihashalvatuse sümptomite suhtes. Vajaduse korral tuleb alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: müorelaksandid, teised perifeerse toimega müorelaksandid, ATC-kood: M03AX01.

Toimemehhanism

A-tüüpi botulismitoksiin (*Clostridium botulinum*'i neurotoksiin) blokeerib atsetüülkoliini perifeerset vabanemist presünaptilises kolinergilises närvisünapsis, lõhustades SNAP-25-valku, mis tagab atsetüülkoliini eduka kapseldumise ja vabanemise närvilõpmes paiknevates põiekestes, viies sellega lihase denervatsiooni ja lõdva paralüüsini.

Süstimise järel toimub toksiini esialgne kiire, kõrge afiinsusega seondumine spetsiifiliste rakumembraani retseptoritega. Seejärel läbib toksiin plasmamembraani retseptori vahendatud endotsütoosi teel. Lõpuks vabastatakse toksiin tsütosooli ja kaasneb atsetüülkoliini vabastamise

progresseeruv inhibeerimine. Kliinilised nähud ilmnevad 2...3 päeva jooksul, maksimaalset toimet täheldatakse 4 nädala möödumisel süstist.

Taastumine pärast lihasesisest süsti toimub tavaliselt 12 nädala jooksul, kui närvilõpmed kasvavad ja taasühenduvad lõpp-plaatidega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Glabellaarkortsud

Euroopa/Kanada kliinilisse uuringusse kaasati 540 maksimaalsel kulmukortsutamisel ilmnevate mõõdukate kuni sügavate glabellaarkortsudega patsienti, kes tundsid, et nende glabellaarkortsudel oli oluline psühholoogiline mõju (meeleolule, ärevusele või depressiivsetele sümptomitele).

Nuceiva süstid vähendasid oluliselt glabellaarkortsude sügavust maksimaalsel kulmukortsutamisel kuni 139 päeva jooksul 1 punkti võrra või enam, seda mõõdeti uurija hinnanguga glabellaarkortsude sügavusele maksimaalsel kulmukortsutamisel.

Tabel 2. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja. Glabellaarkortsude skaala skoor 0 (puudub) või 1 (kerge) 30. päeval uurija hinnangul maksimaalse kontraktsiooni ajal, PP populatsioon

Ravile allujad esmise efektiivsuse tulemusnäitaja puhul	Platseebo	Botox	Nuceiva	Absoluutne erinevus		
				Botox vs. platseebo	Nuceiva vs. platseebo	Nuceiva vs. Botox
Arv	2/48	202/244	205/235			
Protsent (% CI)	4,2% (0,0; 9,8)	82,8% (78,1; 87,5)	87,2% (83,0; 91,5)	78,6% (66,5; 85,5)	83,1% (70,3; 89,4)	4,4% (-1,9; 10,8)
p-väärtus				< 0,001	< 0,001	

Glabellaarkortsude skaala (GLS); 0 = kortse ei ole, 1 = kerged, 2 = mõõdukad, 3 = sügavad

Kaks päeva pärast süsti pidasid uurijad ravile allunuteks (kortsude puudumine või kerged kortsud maksimaalsel kulmukortsutamisel) 12,2% (6/49) platseeboga, 57,0% (139/244) Botoxiga ja 54,2% (130/240) Nuceivaga ravitud patsientidest.

Tabel 3. Uurimuslik efektiivsuse tulemusnäitaja. Glabellaarkortsude skaala skoor 0 (puudub) või 1 (kerge) 30. päeval uurija hinnangul maksimaalse kontraktsiooni ajal Nuceivaga ravitud osalejatel, ravieelse GLS skoori alusel maksimaalse kontraktsiooni ajal, ITT populatsioon

Algne GLS skoor maksimaalse kontraktsiooni ajal	Nuceiva (N = 245)	
	GLS = 0 maksimaalse kontraktsiooni ajal 30. päeval	GLS = 1 maksimaalse kontraktsiooni ajal 30. päeval
2 (mõõdukas)		
Arv	35/62	25/62
Protsent	56,5%	40,3%
3 (sügav)		
Arv	41/179	108/179
Protsent	22,9%	60,3%

Glabellaarkortsude skaala (GLS); 0 = kortse ei ole, 1 = kerged, 2 = mõõdukad, 3 = sügavad. Nimetajad põhinevad spetsiifilise maksimaalse kontraktsiooni puhul algse raskusastmega osalejate arvul, kelle algset ja 30. päeva GLS-i skoori maksimaalse kontraktsiooni ajal hindas uurija.

Tabel 4. Uurimuslik efektiivsuse tulemusnäitaja. Glabellaarkortsude skaala skoor 0 (puudub) või 1 (kerge) 30. päeval uurija hinnangul maksimaalse kontraktsiooni ajal Nuceivaga ravitud osalejatel, ravieelsete GLS-i kategooriate alusel puhkeolekus, ITT populatsioon

GLS-i kategooria puhkeolekus enne ravi	Nuceiva (N = 245)	
	GLS = 0 maksimaalse kontraktsiooni ajal 30. päeval	GLS = 1 maksimaalse kontraktsiooni ajal 30. päeval
≤ 1 (st puudub või kerge)		
Arv	61/103	40/103
Protsent	59,2%	38,8%
> 1 (st mõõdukas või sügav)		
Arv	15/138	93/138
Protsent	10,9%	67,4%

Glabellaarkortsude skaala (GLS); 0 = kortse ei ole, 1 = kerged, 2 = mõõdukad, 3 = sügavad. Nimetajad põhinevad ravieelse puhkeoleku raskusastmega määratletud osalejate arvul, kelle algset ja 30. päeva GLS-i skoori maksimaalse kontraktsiooni ajal hindas uurija.

Nuceiva süstid vähendasid ka glabellaarkortsude sügavust puhkeolekus, mis oli uurimuslik tulemusnäitaja.

Tabel 5. Uurimuslik efektiivsuse tulemusnäitaja. Glabellaarkortsude skaala skoor paranenud ≥ 2 punkti 30. päeval puhkeolekus uurija hinnangul, PP populatsioon

Ravile allujad uurimusliku efektiivsuse tulemusnäitaja puhul	Platseebo	Botox	Nuceiva	Absoluutne erinevus		
				Botox vs. platseebo	Nuceiva vs. platseebo	Nuceiva vs. Botox
Arv	0/27	36/149	32/133			
Protsent	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-väärtus				0,003	0,003	0,984

Üle 65-aastaste patsientide Nuceiva III faasi kliinilised andmed on piiratud.

III faasi uuringus oli ravivastuse kestus 139 päeva 1-punktilise GLS-i skoori paranemise alusel. Kokku osales kahes 1-aastasest avatud kontrollita uuringus 922 patsienti ja nende uuringute jooksul sai keskmine patsient 3 ravikuuri.

Glabellaarkortsude psühholoogilist mõju kinnitati uuringusse kaasamisel ja ehkki soodsat toimet psühholoogilisele heaolule ei olnud võimalik näidata, täheldati platseeboga võrreldes olulist toimet patsientide teatatud tulemustes. Peale selle olid Nuceiva toime psühholoogilisele heaolule ja patsientide teatatud tulemused võrreldavad keskses uuringus kasutatud võrdlusravimi Botoxi toimega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast soovitatava annuse lihasesisest süsti ei ole Nuceivat perifeerses veres leitud.

Toimeaine imendumise, jaotumise, biotransformatsiooni ja eritumise (ADME) uuringuid ei ole ravimi iseloomu tõttu tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda toksilisuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivtoksilisus

Nuceiva võimalikku mõju fertiilsusele ei ole loomkatsetes uuritud. Tiinetel rottidel ei tekitanud igapäevased lihasesisesed süstid annuses 0,5, 1 või 4 ühikut/kg organogeneesi perioodil (6. kuni 16. gestatsioonipäev) olulisi uuritava ravimiga seotud toksikoloogilisi toimeid emasloomadele ja embrüofetaalsele arengule. Toimet peri-/postnataalsele arengule ei ole hinnatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Inimese albumiin

Natriumkloriid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

50 ühikut

30 kuud

100 ühikut

30 kuud

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal (I tüüpi klaas), millel on punnkork (klorobutüülkummi) ja alumiiniumümbris.

Nuceiva 100 ühikut

Pakendis üks viaal.

Nuceiva 50 ühikut
Pakendis üks viaal.
Mitmikpakend, milles on 4 viaali (1 x 4).
Mitmikpakend, milles on 10 viaali (1 x 10).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine peab toimuma kooskõlas aseptika reeglitega. Nuceiva muudetakse manustamiskõlblikuks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Et saada manustamiskõlblikuks muudetud lahus kontsentratsiooniga 4 ühikut / 0,1 ml, tõmmatakse süstlasse alltoodud lahjendustabelis näidatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse kogus.

	50 ühikuga viaal	100 ühikuga viaal
Lisatava lahusti (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus) kogus	1,25 ml	2,5 ml
Saadud annus (ühikut 0,1 ml kohta)	4 ühikut	4 ühikut

Kummikorgi keskosa tuleb puhastada alkoholiga.

Lahus saadakse, süstides lahustit läbi kummikorgi torgatud nõelaga aeglaselt viaali ja keerutades viaali ettevaatlikult mullide tekkimise vältimiseks. Kui vaakum ei tõmba lahustit viaali, tuleb viaal ära visata. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selget värvitut lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi.

Manustamiskõlblikuks muudetud Nuceiva (50 ühikut / 1,25 ml; 100 ühikut / 2,5 ml) süstimisel kasutatakse steriilset 30G nõela. Igas 5 süstekohas manustatakse 4 ühikut (4 ühikut / 0,1 ml) (vt joonis 1): 2 süsti mõlemasse kulmukortsutajalihasesse (alumisse keskossa ja ülemisse keskossa) ja 1 süst salelihasesse koguannuses 20 ühikut.

Nuceivat tohib kasutada ainult ühe patsiendi raviks ühe ravikorra ajal.

Kasutatud viaalide, süstalde ja materjalide ohutu hävitamise protseduur

Vahetult pärast kasutamist ja enne hävitamist peab kasutamata manustamiskõlblikuks muudetud Nuceiva lahuse viaalis ja/või süstlas inaktiveerima 2 ml naatriumhüpokloriti 0,5% või 1% lahusega (Javeli lahus) ja seejärel hävitama kohalike nõuete alusel.

Kasutatud viaale, süstlaid ja materjale ei tohi tühjendada ning need tuleb visata sobivatesse mahutitesse ning hävitada meditsiiniliste bioohtlike jäätmetena kohalike nõuete alusel.

Soovitused õnnetuse korral botulismitoksiini käsitlemisel

Kui külmuivatatud või manustamiskõlblikuks muudetud ravimi käsitlemisel juhtub õnnetus, tuleb kohe tarvitusele võtta allkirjeldatud asjakohased meetmed.

- Toksiin on väga tundlik kuumuse ja teatud keemiliste ainete suhtes.
- Mahaläinud külmuivatatud ravim tuleb ära pühkida naatriumhüpokloriti lahuses (Javeli lahus) niisutatud imava materjaliga ja manustamiskõlblikuks muudetud ravim kuiva imava materjaliga.
- Saastunud pinnad tuleb puhastada naatriumhüpokloriti lahuses (Javeli lahus) niisutatud imava materjaliga ja seejärel kuivatada.

- Kui viaal on katki, koguge ettevaatlikult kokku klaasitükid ja pühkige ravim ära nii, nagu eespool kirjeldatud, vältides sisselõikeid.
- Pritsmete sattumisel nahale peske seda naatriumhüpokloriti lahusega ja loputage seejärel põhjalikult rohke veega.
- Pritsmete sattumisel silma loputage silmi põhjalikult rohke vee või silmapesulahusega.

Kui ravimit manustav tervishoiutöötaja vigastab ennast (lõikab sisse, torkab end), jätkake nagu eespool kirjeldatud ja tehke vajalikud meditsiinilised toimingud.

Neid kasutus-, käitlemis- ja hävitamisjuhiseid tuleb rangelt järgida.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
<i>In vitro</i> meetodi kasutuselevõtt Nuceiva valmisravimi tugevusanalüüsi asendusmeetodina.	Detsember 2022

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP / 50 ühikut

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nuceiva, 50 ühikut: süstelahuse pulber
A-tüüpi botulismitoksiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 ühikut A-tüüpi botulismitoksiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,1 ml lahust 4 ühikut.
Erinevate toodete botulismitoksiini ühikud ei ole omavahel asendatavad

3. ABIAINED

Inimese albumiin, naatriumkloriid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

1 viaal

4 viaali (1 x 4)

10 viaali (1 x 10)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne
Ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

1 viaal. Mitmikpakendi osa, mitte eraldi müügiks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL / 50 ühikut

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nuceiva 50 ühikut süstelahuse pulber
A-tüüpi botulismitoksiin
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 ühikut

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP / 100 ühikut****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Nuceiva 100 ühikut süstelahuse pulber
A-tüüpi botulismitoksiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 ühikut A-tüüpi botulismitoksiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,1 ml lahust 4 ühikut.
Erinevate toodete botulismitoksiini ühikud ei ole omavahel asendatavad

3. ABIAINED

Inimese albumiin, naatriumkloriid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intramuskulaarne
Ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1364/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL / 100 ühikut

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nuceiva, 100 ühikut: süstelahuse pulber
A-tüüpi botulismitoksiin
Intramuskulaarne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 ühikut

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nuceiva, 50 ühikut: süstelahuse pulber A-tüüpi botulismitoksiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nuveiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nuveiva kasutamist
3. Kuidas Nuveivat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nuveivat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nuveiva ja milleks seda kasutatakse

Nuceiva sisaldab toimeainena A-tüüpi botulismitoksiini.

See takistab lihaste kokkutõmbumist, põhjustades ajutist halvatus. See toimib, blokeerides närviimpulsse lihastesse, millesse seda on süstitud.

Nuceivat kasutatakse kulmude vahele tekkivate vertikaalsete kortsude ajutiseks vähendamiseks. Seda kasutatakse alla 65-aastastel täiskasvanutel, keda need kortsud psühholoogiliselt oluliselt mõjutavad.

2. Mida on vaja teada enne Nuveiva kasutamist

Nuceivat ei tohi kasutada:

- kui olete A-tüüpi botulismitoksiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske müasteenia või Lamberti-Eatoni sündroom (lihaseid mõjutavad kroonilised haigused);
- kui teil on nakkus või põletik kavandatud süste kohtades.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Väga harva võivad esineda kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud botulismitoksiini levikuga süstekohast kaugemale (nt lihasnõrkus, neelamisraskused või hingamisteedesse sattuv toit või vedelik). Soovitavaid annuseid saavatel patsientidel võib esineda ülemäärane lihasnõrkus.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekivad pärast ravi neelamis-, kõnelemis- või hingamisraskused.

- Nuceivat ei soovitata patsientidele, kellel on esinenud neelamis- (düsfaagia) ja hingamisprobleeme.
- Liiga sage või ülemäärane annustamine võib põhjustada antikehade tekkimist. Antikehade teke võib peatada ka A-tüüpi botulismitoksiini muuotstarbelise toime. Selle vältimiseks peab annuste vahele jääma vähemalt kolm kuud.
- Väga harva võib pärast botulismitoksiini süstimist tekkida allergiline reaktsioon.
- Pärast ravi võib tekkida silmalau allavaje.

Öelge oma arstile, kui:

- teil on olnud probleeme varasemate botulismitoksiini süstidega;
- te ei taju kortsude olulist vähenemist üks kuu pärast esimest ravikuuri;
- teil on teatud haigused, mis mõjutavad teie närvisüsteemi (näiteks amüotroofiline lateraalskleroos või motoorne neuropaatia);
- teil on põletik kavandatud süste kohtades;
- lihased, millesse ravimit süstitakse, on nõrgad või kõhmunud;
- teil on hüübimishäire, kuna süstimine võib põhjustada verevalumeid.

Lapsed ja noorukid

Nuceiva kasutamist ei soovitata alla 18-aastastele.

Muud ravimid ja Nuceiva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Botulismitoksiini kasutamist ei soovitata koos aminoglükosiidantibiootikumidega, spektinomütsiiniga või muude ravimitega, mis häirivad lihaste närviimpulsse.

Öelge oma arstile, kui teile on hiljuti süstitud ravimit, mis sisaldab botulismitoksiini (Nuceiva toimeaine), sest see võib ülemäära tugevdada Nuceiva toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Nuceivat ei soovitata kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Nuceivat ei soovitata imetavatele naistele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi kasutamisel esinevad lihaskõrge, peapööritus ja nägemishäired võivad muuta autojuhtimise või masinate kasutamise ohtlikuks. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kuni need toimed ei ole kadunud.

Nuceiva sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Nuceivat kasutada

Nuceiva annuse ühikud ei ole asendatavad teistes botulismitoksiini preparaatides kasutatavatega.

Nuceivat tohib süstida ainult arst, kellel on nõuetekohane kvalifikatsioon ning kogemused maksimaalsel kulmukortsutamisel ilmnevate glabellaarkortsude ravis.

Nuceiva tavaline annus on 20 ühikut. Teile süstitava Nuceiva soovitatav maht on 0,1 milliliitrit (ml) (4 ühikut) iga 5 süstekoha kohta.

Tavaliselt toimub kulmudevaheliste kortside vähenemine paari päeva jooksul pärast ravi.

Ravikuuridevahelise intervalli määrab teie arst.

Kuidas Nuceivat süstitakse

Nuceivat süstitakse teie lihasesse (intramuskulaarselt) otse asjaomasesse piirkonda kulmude kohal ja vahel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Üldiselt tekivad kõrvaltoimed esimese paari päeva jooksul pärast süstimist ja on ajutised. Enamik kõrvaltoimeid on kerged kuni mõõdukad.

Kui teil esinevad hingamis-, neelamis- või kõnelemisraskused pärast Nuceiva saamist, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kui teil tekib nõgeslööve, turse, sealhulgas näo või kurgu turse, vilistav hingamine, minestamistunne või raskendatud hingamine, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust kirjeldatakse järgmiste kategooriatega.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)	Peavalu, lihaste sümmeetria puudumine, mille tagajärjed on tõstetud või asümmeetrilised kulmud, silmalau allavaje, süstekoha verevalum.
Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)	Tundlikkushäired, ebamugavustunne peas, silmade kuivus, silmalauude turse, silmade turse, lihasetõmbused, süstekoha punetus, valu, torkimistunne.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi(vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nuceivat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Avamata viaal

Ärge kasutage Nuceivat pärast kõlblikusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nuceiva sisaldab

- Toimeaine on: 50 ühikut A-tüüpi botulismitoksiini.
- Teised koostisosad on inimese albumiin ja naatriumkloriid.

Kuidas Nuceiva välja näeb ja pakendi sisu

Nuceiva on valge süstelahuse pulber läbipaistvast klaasist viaalis. Iga pakend sisaldab 1 viaali või 4 viaali (1 x 4) või 10 viaali (1 x 10). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

JÄRGMINE TEAVE ON AINULT TERVISHOIUTÖÖTAJATELE:

Botulismitoksiini ühikuid ei saa erinevate toodete vahel asendada. Soovitavad annused ühikutes erinevad teistest botulismitoksiini preparaatidest.

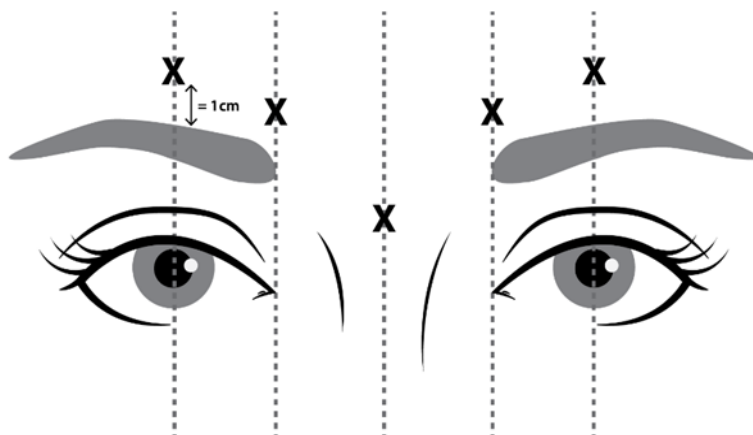
Manustamiskõlblikuks muutmine peab toimuma kooskõlas hea kliinilise tavaga, vastavalt aseptika reeglitele. Nuceiva muudetakse manustamiskõlblikuks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Süstlasse tõmmatakse 1,25 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada manustamiskõlblikuks muudetud süstelahus kontsentratsiooniga 4 ühikut / 0,1 ml.

50 ühikuga viaali lisatav lahusti kogus (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus)	Saadav annus (ühikut 0,1 ml kohta)
1,25 ml	4,0 ühikut

Kummikorgi keskosa tuleb puhastada alkoholiga. Süstige lahustit läbi kummikorgi torgatud nõelaga aeglaselt viaali ja keerutage viaali ettevaatlikult mullide tekkimise vältimiseks. Kui vaakum ei tõmba lahustit viaali, tuleb viaal ära visata. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja enne kasutamist tuleb visuaalselt kontrollida, et lahus oleks selge ja värvitu ega sisaldaks nähtavaid osakesi.

Manustamiskõlblikuks muudetud Nuceiva (50 ühikut / 1,25 ml) süstimisel kasutatakse steriilset 30G nõela. Igasse 5 süstekohta manustatakse 4 ühikut (4 ühikut / 0,1 ml) (vt joonis 1): 2 süsti mõlemasse kulmukortsutajalihasesse (alumisest keskossa ja ülemisest keskossa) ja 1 süst saelihasesse koguannuses 20 ühikut.

Joonis 1. Süstekohad



Silmalau ptoosi tüsistuse vähendamiseks tuleb kasutada järgmiseid meetmeid:

- vältige süstimist ülalau tõsturihase lähedusse, eriti patsientidel, kellel on lai kulmulangetajalihase kompleks;
- kulmukortsutajalihaste lateraalosadesse tehtavad süstid tuleb teha vähemalt 1 cm kõrgemale luulisest kulmukaarest;
- veenduge, et süstitud maht/annus on täpne ja võimalusel hoidke see minimaalsena.

Kasutatud viaalide, süstalde ja materjalide ohutu hävitamise protseduur

Vahetult pärast kasutamist peab kasutamata manustamiskõlblikuks muudetud Nuceiva lahuse viaalis ja/või süstlas inaktiveerima 2 ml naatriumhüpokloriti lahusega, mis sisaldab 0,5% või 1% aktiivset kloori. Pärast inaktiveerimist tuleb see hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutatud viaale, süstlaid ja materjale ei tohi tühjendada ning need tuleb visata sobivatesse mahutitesse ning hävitada kohalike nõuete kohaselt.

Soovitused õnnetuse korral botulismitoksiini käsitsemisel

Kui külmuivatatud või manustamiskõlblikuks muudetud ravimi käsitsemisel juhtub õnnetus, tuleb kohe tarvitusele võtta allkirjeldatud asjakohased meetmed.

- Toksiin on väga tundlik kuumuse ja teatud keemiliste ainete suhtes.
- Mahaläinud külmuivatatud ravim tuleb ära pühkida kas naatriumhüpokloriti lahuses (Javeli lahus) niisutatud imava materjaliga ja manustamiskõlblikuks muudetud ravim kuiva imava materjaliga.
- Saastunud pinnad tuleb puhastada naatriumhüpokloriti lahuses (Javeli lahus) niisutatud imava materjaliga ja seejärel kuivatada.
- Kui viaal on katki, koguge ettevaatlikult kokku klaasitükid ja pühkige ravim ära nii, nagu eespool kirjeldatud, vältides sisselõikeid.
- Pritsmete sattumisel nahale peske seda naatriumhüpokloriti lahusega ja loputage seejärel põhjalikult rohke veega.
- Pritsmete sattumisel silma loputage silmi põhjalikult rohke vee või silmapesulahusega.
- Kui ravimit manustav tervishoiutöötaja vigastab ennast (löikab sisse, torkab end), jätkake nagu eespool kirjeldatud ja tehke annusele vastavad vajalikud meditsiinilised toimingud.

Neid kasutus-, käitlemis- ja hävitamisjuhiseid tuleb rangelt järgida.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nuceiva, 100 ühikut: süstelahuse pulber A-tüüpi botulismitoksiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nuveiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nuveiva kasutamist
3. Kuidas Nuveivat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nuveivat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nuveiva ja milleks seda kasutatakse

Nuceiva sisaldab toimeainena A-tüüpi botulismitoksiini.

See takistab lihaste kokkutõmbumist, põhjustades ajutist halvatust. See toimib, blokeerides närviimpulsse lihastesse, millesse seda on süstitud.

Nuceivat kasutatakse kulmude vahele tekkivate vertikaalsete kortsude ajutiseks vähendamiseks. Seda kasutatakse alla 65-aastastel täiskasvanutel, keda need kortsud psühholoogiliselt oluliselt mõjutavad.

2. Mida on vaja teada enne Nuveiva kasutamist

Nuceivat ei tohi kasutada:

- kui olete A-tüüpi botulismitoksiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske müasteenia või Lamberti-Eatoni sündroom (lihaseid mõjutavad kroonilised haigused);
- kui teil on nakkus või põletik kavandatud süstekohtades.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Väga harva võivad esineda kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud botulismitoksiini levikuga süstekohast kaugemale (nt lihasnõrkus, neelamisraskused või hingamisteedesse sattuv toit või vedelik). Soovitavaid annuseid saavatel patsientidel võib esineda ülemäärane lihasnõrkus.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekivad pärast ravi neelamis-, kõnelemis- või hingamisraskused.

- Nuceivat ei soovitata patsientidele, kellel on esinenud neelamis- (düsfaagia) ja hingamisprobleeme.
- Liiga sage või ülemäärane annustamine võib põhjustada antikehade tekkimist. Antikehade teke võib peatada ka A-tüüpi botulismitoksiini muuotstarbelise toime. Selle vältimiseks peab annuste vahele jääma vähemalt kolm kuud.
- Väga harva võib pärast botulismitoksiini süstimist tekkida allergiline reaktsioon.
- Pärast ravi võib tekkida silmalau allavaje.

Öelge oma arstile, kui:

- teil on olnud probleeme varasemate botulismitoksiini süstidega;
- te ei taju kortsude olulist vähenemist üks kuu pärast esimest ravikuuri;
- teil on teatud haigused, mis mõjutavad teie närvisüsteemi (näiteks amüotroofiline lateraalskleroos või motoorne neuropaatia);
- teil on põletik kavandatud süstekohtades;
- lihased, millesse ravimit süstitakse, on nõrgad või kõhmunud;
- teil on hüübimishäire, kuna süstimine võib põhjustada verevalumeid.

Lapsed ja noorukid

Nuceiva kasutamist ei soovitata alla 18-aastastele.

Muud ravimid ja Nuceiva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Botulismitoksiini kasutamist ei soovitata koos aminoglükosiidantibiootikumidega, spektinomütsiiniga või muude ravimitega, mis häirivad lihaste närviimpulsse.

Öelge oma arstile, kui teile on hiljuti süstitud ravimit, mis sisaldab botulismitoksiini (Nuceiva toimeaine), sest see võib ülemäära tugevdada Nuceiva toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Nuceivat ei soovitata kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Nuceivat ei soovitata imetavatele naistele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi kasutamisel esinevad lihaskõrge, peapööritus ja nägemishäired võivad muuta autojuhtimise või masinate kasutamise ohtlikuks. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kuni need toimed ei ole kadunud.

Nuceiva sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Nuceivat kasutada

Nuceiva annuse ühikud ei ole asendatavad teistes botulismitoksiini preparaatides kasutatavatega.

Nuceivat tohib süstida ainult arst, kellel on nõuetekohane kvalifikatsioon ning kogemused maksimaalsel kulmukortsutamisel ilmnevate glabellaarkortsude ravis.

Nuceiva tavaline annus on 20 ühikut. Teile süstitava Nuceiva soovitatav maht on 0,1 milliliitrit (ml) (4 ühikut) iga 5 süstekoha kohta.

Tavaliselt toimub kulmudevaheliste kortside vähenemine paari päeva jooksul pärast ravi.

Ravikuuridevahelise intervalli määrab teie arst.

Kuidas Nuceivat süstitakse

Nuceivat süstitakse teie lihasesse (intramuskulaarselt) otse asjaomasesse piirkonda kulmude kohal ja vahel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Üldiselt tekivad kõrvaltoimed esimese paari päeva jooksul pärast süstimist ja on ajutised. Enamik kõrvaltoimeid on kerged kuni mõõdukad.

Kui teil esinevad hingamis-, neelamis- või kõnelemisraskused pärast Nuceiva saamist, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kui teil tekib nõgeslööve, turse, sealhulgas näo või kurgu turse, vilistav hingamine, minestamistunne või raskendatud hingamine, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust kirjeldatakse järgmiste kategooriatega.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)	Peavalu, lihaste sümmeetria puudumine, mille tagajärjed on tõstetud või asümmeetrilised kulmud, silmalau allavaje, süstekoha verevalum.
Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)	Tundlikkushäired, ebamugavustunne peas, silmade kuivus, silmalauaugude turse, silmade turse, lihasetõmbused, süstekoha punetus, valu, torkimistunne.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nuceivat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Avamata viaal

Ärge kasutage Nuceivat pärast kõlblikusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nuceiva sisaldab

- Toimeaine on: 100 ühikut A-tüüpi botulismitoksiini.
- Teised koostisosad on inimese albumiin ja naatriumkloriid.

Kuidas Nuceiva välja näeb ja pakendi sisu

Nuceiva on valge süstelahuse pulber läbipaistvast klaasist viaalis. Iga pakend sisaldab 1 viaali.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

JÄRGMINE TEAVE ON AINULT TERVISHOIUTÖÖTAJATELE:

Botulismitoksiini ühikuid ei saa erinevate toodete vahel asendada. Soovitavad annused ühikutes erinevad teistest botulismitoksiini preparaatidest.

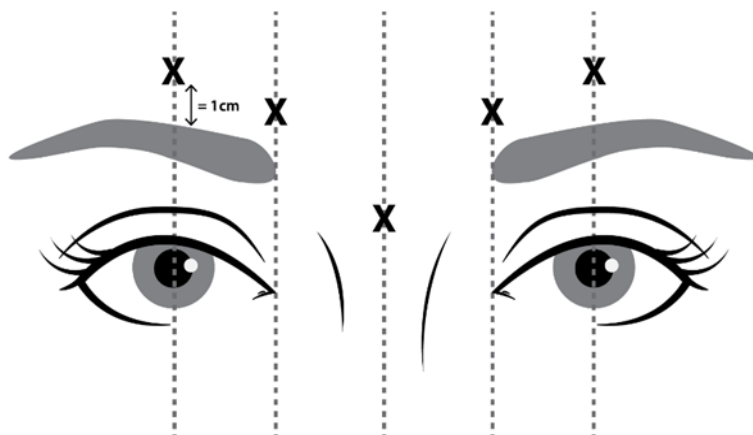
Manustamiskõlblikuks muutmine peab toimuma kooskõlas hea kliinilise tavaga, vastavalt aseptika reeglitele. Nuceiva muudetakse manustamiskõlblikuks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Süstlasse tõmmatakse 2,5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada manustamiskõlblikuks muudetud süstelahus kontsentratsiooniga 4 ühikut / 0,1 ml.

100 ühikuga viaali lisatav lahusti kogus (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus)	Saadav annus (ühikut 0,1 ml kohta)
2,5 ml	4,0 ühikut

Kummikorgi keskosa tuleb puhastada alkoholiga. Süstige lahustit läbi kummikorgi torgatud nõelaga aeglaselt viaali ja keerutage viaali ettevaatlikult mullide tekkimise vältimiseks. Kui vaakum ei tõmba lahustit viaali, tuleb viaal ära visata. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja enne kasutamist tuleb visuaalselt kontrollida, et lahus oleks selge ja värvitu ega sisaldaks nähtavaid osakesi.

Manustamiskõlblikuks muudetud Nuceiva (100 ühikut / 2,5 ml) süstimisel kasutatakse steriilset 30G nõela. Igasse 5 süstekohta manustatakse 4 ühikut (4 ühikut / 0,1 ml) (vt joonis 1): 2 süsti mõlemasse kulmukortsutajalihasesse (alumisse keskossa ja ülemisse keskossa) ja 1 süst saelihasesse koguannuses 20 ühikut.

Joonis 1. Süstekohad



Silmalau ptoosi tüsistuse vähendamiseks tuleb kasutada järgmiseid meetmeid:

- vältige süstimist ülalau tõsturihase lähedusse, eriti patsientidel, kellel on lai kulmulangetajalihase kompleks;
- kulmukortsutajalihaste lateraalosadesse tehtavad süstid tuleb teha vähemalt 1 cm kõrgemale luulisest kulmukaarest;
- veenduge, et süstitud maht/annus on täpne ja võimalusel hoidke see minimaalsena.

Kasutatud viaalide, süstalde ja materjalide ohutu hävitamise protseduur

Vahetult pärast kasutamist peab kasutamata manustamiskõlblikuks muudetud Nuceiva lahuse viaalis ja/või süstlas inaktiveerima 2 ml naatriumhüpokloriti lahusega, mis sisaldab 0,5% või 1% aktiivset kloori. Pärast inaktiveerimist tuleb see hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutatud viaale, süstlaid ja materjale ei tohi tühjendada ning need tuleb visata sobivatesse mahutitesse ning hävitada kohalike nõuete kohaselt.

Soovitused õnnetuse korral botulismitoksiini käsitsemisel

Kui külmuivatatud või manustamiskõlblikuks muudetud ravimi käsitsemisel juhtub õnnetus, tuleb kohe tarvitusele võtta allkirjeldatud asjakohased meetmed.

- Toksiin on väga tundlik kuumuse ja teatud keemiliste ainete suhtes.
- Mahaläinud külmuivatatud ravim tuleb ära pühkida kas naatriumhüpokloriti lahuses (Javeli lahus) niisutatud imava materjaliga ja manustamiskõlblikuks muudetud ravim kuiva imava materjaliga.
- Saastunud pinnad tuleb puhastada naatriumhüpokloriti lahuses (Javeli lahus) niisutatud imava materjaliga ja seejärel kuivatada.
- Kui viaal on katki, koguge ettevaatlikult kokku klaasitükid ja pühkige ravim ära nii, nagu eespool kirjeldatud, vältides sisselõikeid.
- Pritsmete sattumisel nahale peske seda naatriumhüpokloriti lahusega ja loputage seejärel põhjalikult rohke veega.
- Pritsmete sattumisel silma loputage silmi põhjalikult rohke vee või silmapesulahusega.
- Kui ravimit manustav tervishoiutöötaja vigastab ennast (löikab sisse, torkab end), jätkake nagu eespool kirjeldatud ja tehke annusele vastavad vajalikud meditsiinilised toimingud.

Neid kasutus-, käitlemis- ja hävitamisjuhiseid tuleb rangelt järgida.