

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO



Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan mahdollisista epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NUCEIVA 50 yksikköä injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

NUCEIVA 100 yksikköä injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin injektiopullo sisältää 50 yksikköä *Clostridium botulinum* -bakteerin tuottamaa A-tyypin botuliinitoksiinia.

Kukin injektiopullo sisältää 100 yksikköä *Clostridium botulinum* -bakteerin tuottamaa A-tyypin botuliinitoksiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 0,1 ml liuosta sisältää 4 yksikköä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NUCEIVA on tarkoitettu otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyvien kulmakarvojen välisten keskisyvien tai syvien pystysuorien uurteiden (otsakolmion uurteiden) tilapäiseen silottamiseen alle 65-vuotiaille aikuisille, kun uurteiden syvyydellä on huomattava psyykinen vaikutus potilaaseen.

4.2 Annostus ja antotapa

NUCEIVA-valmistetta saavat antaa vain lääkärit, joilla on asianmukainen pätevyys ja kokemusta otsakolmion uurteiden hoidosta sekä tarvittavien välineiden käytöstä.

Annostus

Suosittelu injektio määrä kuhunkin lihaskohtaan on 4 U/0,1 ml. Viisi pistoskohtaa (kuva 1): kaksi pistosta kumpaankin rypistäjälihakseksi (mediaanitason alapuolelle ja mediaanitason yläpuolelle) ja yksi pistos nirsolihakseen, mikä vastaa 20 yksikön kokonaisannosta.

Eri valmisteiden botuliinitoksiinisyksiköt eivät ole keskenään vaihdettavissa. Suositellut annokset eroavat muiden botuliinitoksiinivalmisteiden annoksista.

Jos ensimmäisestä hoidosta ei ilmene haittavaikutuksia, toinen hoitokuuri voidaan antaa siten, että ensimmäisen ja toisen hoitokerran välillä on vähintään kolme kuukautta.

Jos hoito ei ole onnistunut (ei näkyvää parannusta otsakolmion uurteissa otsaa voimakkaasti rypistettäessä) yhden kuukauden kuluessa ensimmäisestä hoitokerrasta, voidaan harkita seuraavia toimia:

- tutkitaan epäonnistumisen syyt, esim. epäasianmukainen pistostekniikka, pistäminen väärin lihaksiin ja botuliinitoksiinia neutralisoivien vasta-aineiden muodostuminen
- A-typin botuliinitoksiinihoidon soveltuvuus potilaalle arvioidaan uudelleen.

Uusintapistosten tehoa ja turvallisuutta 12 kuukautta pidempään ei ole arvioitu.

Iäkkäät potilaat

NUCEIVA-valmisteesta on vain vähän kliinisiä tietoja yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.1). NUCEIVA-valmistetta ei suositella yli 65-vuotiaille potilaille.

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää NUCEIVA-valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon.

Antotapa

Lihakseen.

Käyttökuntoon saatettu NUCEIVA tulee käyttää vain yhden potilaan hoitoon yhtenä hoitokertana.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 käyttöohjeet, lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa koskevat varotoimet sekä injektioipullojen käsittely ja hävittäminen.

On varottava, ettei NUCEIVA-valmistetta pistetä verisuoneen, kun sitä pistetään otsaa voimakkaasti rypistettäessä syntyviin kulmakarvojen välisiin pystysuoriin uurteisiin (otsakolmion uurteisiin) (ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan käsittelyä (kuten hieromista) on vältettävä heti pistoksen antamisen jälkeen.

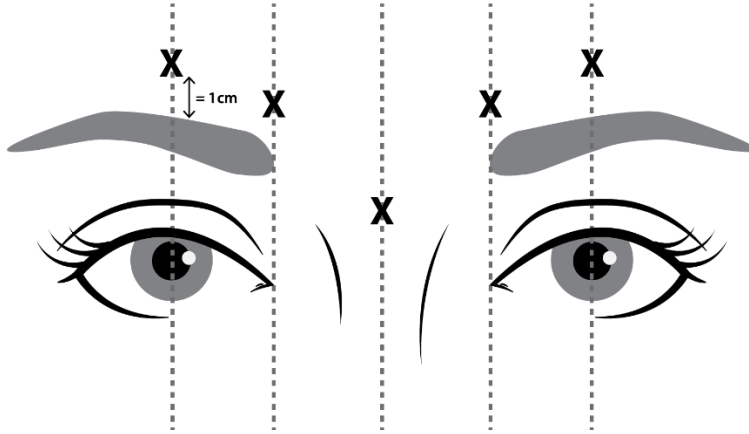
Pistosohjeet otsaa voimakkaasti rypistettäessä syntyviin kulmakarvojen välisiin uurteisiin

Käyttökuntoon saatettu NUCEIVA (50 yksikköä/1,25 ml tai 100 yksikköä/2,5 ml) pistetään steriilillä 30 gaugen neulalla.

Riippuomikomplikaation estämiseksi toimitaan seuraavasti:

- Kaksi pistosta annetaan kumpaankin rypistäjälihakseeseen (mediaanitason alapuolelle ja mediaanitason yläpuolelle) ja yksi pistos nirsolihakseen, mikä vastaa 20 yksikön kokonaisuudesta.
- Pistosta yläluomen kohottajalihaksen lähelle on vältettävä, etenkin jos potilaan kulmakarvan alasvetäjälihaskompleksi on suuri.
- Lateraaliset rypistäjälihaspistokset on annettava vähintään 1 cm silmäkuopan reunan yläpuolelle.

Kuva: 1 Pistoskohdat



4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lihastoimintaan yleisesti vaikuttava sairaus (esim. myasthenia gravis, Lambert-Eatonin oireyhtymä).

Infektio tai tulehdus suunnitellussa pistoskohdassa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Nirsolihaksen ja kulmakarvojen ry pistäjälihasten anatomia ja anatomiset maamerkit sekä kulmakarvojen välisen alueen verisuoniston ja hermoston rakenne on tunnettava ennen NUCEIVA-valmisteen pistämistä. Pistosta herkkiin anatomisiin rakenteisiin, kuten hermoihin ja verisuoniin, on vältettävä.

Pistoksen yhteydessä voi esiintyä paikallista kipua, tulehdusta, parestesiaa, hypestesiaa, aristusta, turvotusta/edeemaa, eryteemaa, paikallisia infektioita, verenvuotoa ja/tai mustelmia. Neulan aiheuttama kipu ja/tai ahdistus voi johtaa vasovagaalisiin reaktioihin, mukaan lukien ohimenevä oireinen hypotensio ja pyörtyminen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos kohdelihaksessa on huomattavaa heikkoutta tai surkastumista.

On varottava, ettei NUCEIVA-valmistetta pistetä verisuoneen, kun sitä pistetään otsaa voimakkaasti rypistettäessä syntyviin kulmakarvojen välisiin pystysuoriin uurteisiin (ks. kohta 4.2).

Hoidon jälkeen on riippuluomen riski (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava, jos aiemmat botuliinitoksiinipistokset ovat aiheuttaneet komplikaatioita.

Verenvuotohäiriöt

Varovaisuutta on noudatettava, jos NUCEIVA-valmistetta käytetään verenvuotohäiriöpotilaille, sillä pistos voi aiheuttaa mustelmia.

Paikallinen ja kauas antopaikasta levinnyt toksinivaikutus

Haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä toksiniin leviämiseen kauas antopaikasta, on raportoitu botuliinitoksiinin käytön yhteydessä hyvin harvoin (ks. kohta 4.8). Nielemis- ja hengitysvaikeudet

ovat vakavia ja voivat johtaa kuolemaan. NUCEIVA-pistosta ei suositella potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt dysfagiaa ja aspiraatiota.

Potilaita ja heidän hoitajiaan on neuvottava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos ilmenee nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöitä.

Aiemmat neuromuskulaariset sairaudet

Jos potilaalla on tunnistamattomia neuromuskulaarisia sairauksia, kliinisesti merkittävien systeemisten vaikutusten, kuten vaikean nielemishäiriön ja hengitystoiminnan heikentymisen, riski voi suurentua A-tyypin botuliinitoksiinin tyypillisillä annoksilla. Joissakin näistä tapauksista nielemishäiriö on kestänyt useiden kuukausien ajan ja edellyttänyt nenä-mahaletkun asennusta (ks. kohta 4.3).

Varovaisuus on tarpeen myös silloin, kun A-tyypin botuliinitoksiinia annetaan potilaille, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi tai jokin perifeerinen neuromuskulaarinen sairaus.

Yliherkkyysoireet

Hyvin harvoissa tapauksissa saattaa ilmaantua anafylaktinen reaktio botuliinitoksiinipistoksen jälkeen. Silloin on oltava saatavilla adrenaliinia tai jotain muuta anafylaksian hoitoon käytettävää lääkettä.

Vasta-aineiden muodostuminen

Botuliinitoksiinihoidon aikana saattaa kehittyä A-tyypin botuliinitoksiinin vasta-aineita. Jotkin muodostuvista vasta-aineista ovat neutraloivia, mikä voi johtaa A-tyypin botuliinitoksiinihoidon epäonnistumiseen.

NUCEIVA-valmistetta saa käyttää vain yhdelle potilaalle yhtenä hoitokertana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Teoriassa on mahdollista, että aminoglykosidiantibiootit, spektinomysiini tai muut hermo-lihasliitokseen vaikuttavat lääkkeet (esim. hermo-lihasliitoksen salpaajat) tehostavat botuliinitoksiinin vaikutusta.

Ei tiedetä, millainen vaikutus samaan aikaan tai muutaman kuukauden sisällä annetuilla botuliinitoksiinin eri serotyypeillä on. Toisen botuliinitoksiinin anto ennen aiemmin annettua botuliinitoksiinin vaikutusten häviämistä voi pahentaa voimakasta lihasheikkoutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja A-tyypin botuliinitoksiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). NUCEIVA-valmistetta ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei ole tietoa, erittyykö NUCEIVA ihmisen rintamaitoon. NUCEIVA-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

NUCEIVA-valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Erään toisen A-tyypin botuliinitoksiinin on kuitenkin osoitettu heikentävän uros- ja naaraseläinten hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

NUCEIVA-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Astenopiaa (silmien rasitusvaivoja), lihasheikkoutta, heitehuimausta ja näköhäiriöitä saattaa esiintyä, mikä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

NUCEIVA-hoidon jälkeen saattaa esiintyä seuraavia vakavia haittavaikutuksia: riippuluomi, immuunivaste, toksiinin leviäminen kauas antopaikasta, neuromuskulaarisen sairauden kehittyminen tai paheneminen ja yliherkkyysoireet. Yleisimmät ilmoitettuja hoidon aikana haittavaikutuksia ovat päänsärky, jota esiintyi 9,0 prosentilla potilaista, ja sen jälkeen riippuluomi, jota esiintyi 1,0 prosentilla potilaista.

Taulukko haittavaikutuksista

Taulukko 1 NUCEIVA-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset on luokiteltu elinluokan ja esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Elinluokka	Käytettävä termi	Yleisyys
Infektiot ja tartunnat	Ylempien hengitysteiden infektio	Harvinainen
Psykkiset häiriöt	Masennus	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Heitehuimaus, migreeni, lihasjänteyshäiriö, puhehäiriö	Melko harvinainen
	Dyestesesia, epämukava tunne päässä, hypestesia, parestesia, tuntohäiriö	Harvinainen
Silmät	Riippuluomi	Yleinen
	Astenopia, luomikouristus, kulmakarvaptioosi, silmäluomen edeema, silmän turvotus, näön hämärtyminen	Melko harvinainen
	Diplopia, kuivasilmäisyys, silmäluomen tuntohäiriö	Harvinainen

Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Harvinainen
Verisuonisto	Punoitus	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina	Melko harvinainen
	Ihokystä, eryteema, valoherkkyysreaktio, ihon kireys	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskrampit, lihas- ja luukipu, lihaskipu, niskakipu	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Antokohdan mustelmat, influenssan kaltainen sairaus, pistoskohdan mustelmat, pistoskohdan kipu, pistoskohdan turvotus	Yleinen
	Pistoskohta: eryteema, pistoskohdan parestesia, pistoskohdan kutina, kipu, aristus	Harvinainen
Tutkimukset	Silmänpainetutkimus	Harvinainen
Vammat, myrkytykset ja toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot	Ruhjevamma	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen turvotus, toimenpiteeseen liittyvä päänsärky	Harvinainen

Huomautus: NUCEIVA-hoitoa saaneesta 1 659 potilaasta harvinaisia haittavaikutuksia esiintyi vain yhdellä. Melko harvinaisia haittavaikutuksia esiintyi 2–7 potilaalla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Antopaikassa esiintyneet haittavaikutukset

Antopaikassa esiintyneet ei-toivotut vaikutukset, joita raportoitiin NUCEIVA-valmisteen antamisen jälkeen, ovat melko harvinaisia yksittäin mutta yleisiä yhteen laskettuina. Näitä ovat antokohdan ja pistoskohdan mustelmat, pistoskohdan kipu ja pistoskohdan turvotus. Harvinaisia pistoskohdan haittavaikutuksia ovat eryteema, parestesia, kutina, kipu ja aristus.

A-tyyppin botuliinitoksiinin lääkeryhmään liittyvät haittavaikutukset

Lihasten surkastuminen

Lihasten surkastuminen on odotettua useiden botuliinihoitojen jälkeen hoidettujen lihasten velttotalvauksen takia.

Toksiinin leviäminen

Haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä toksiinin leviämiseen kauas antopaikasta, on raportoitu hyvin harvoin botuliinitoksiinin yhteydessä (esim. lihasheikkous, hengitysvaikeudet, nielemishäiriö tai ummetus) (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyysoireet

Hyvin harvoissa tapauksissa saattaa ilmaantua anafylaktinen reaktio botuliinitoksiinipistoksen jälkeen. Silloin on oltava saatavilla adrenaliinia tai jotain muuta anafylaksian hoitoon käytettävää lääkettä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V ilmoitetun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

Yliannoksen merkit eivät ehkä ilmene heti pistoksen jälkeen. Jos lääkettä pistetään tai niellään vahingossa, potilasta on seurattava muutaman päivän ajan yleisen heikkouden tai lihashalvauksen merkkien ja oireiden varalta. Sairaalahoidoa on harkittava potilaille, joilla on A-tyyppin botuliinitoksiinin aiheuttamaan myrkytykseen viittaavia oireita (yleistynyt heikkous, ptoosi, diplopia, nielemis- ja puhehäiriöt tai hengityslihasten pareesi).

Liian usein annetut tai liian suuret annokset saattavat suurentaa vasta-aineiden muodostumisen riskiä. Vasta-aineiden muodostuminen voi johtaa hoidon epäonnistumiseen.

NUCEIVA-yliannostus riippuu annoksesta, pistoskohdasta ja alla olevien kudosten ominaisuuksista. Epähuomiossa annetun A-tyyppin botuliinitoksiinipistoksen ei ole havaittu aiheuttaneen systeemistä toksisuutta. Liian suuret annokset voivat aiheuttaa paikallisia tai kaukana antopaikasta olevia, yleistyneitä ja voimakkaita neuromuskulaarisen halvauksen oireita. A-tyyppin botuliinitoksiinin nielemistapauksia ei ole raportoitu.

Yliannostuksen hoito

Yliannostustapauksessa potilaan on oltava lääkärin seurannassa voimakkaan lihasheikkouden tai lihashalvauksen oireiden varalta. Tarvittaessa aloitetaan oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lihasrelaksantit, perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, ATC-koodi: M03AX01.

Vaikutusmekanismi

A-tyypin botuliinitoksiini (*Clostridium botulinum* -neurotoksiini) estää perifeerisen asetyylikoliinin vapautumisen presynaptisissa kolinergisissä hermopäätteissä pilkkomalla SNAP-25-proteiinia, joka on välttämätön asetyylikoliinin kiinnittymiselle ja vapautumiselle hermopäätteiden vesikkeleistä. Tämä johtaa lihaksen denervaatioon ja velttohalvaukseen.

Injektoinnin jälkeen toksiini sitoutuu aluksi nopeasti suurella affiniteetilla tiettyihin solujen pintareseptoreihin. Tämän jälkeen toksiini siirtyy solukalvon läpi reseptorivälitteisen endosytoosin avulla. Lopulta toksiini vapautuu sytosoliin, mikä johtaa progressiiviseen asetyylikoliinin vapautumisen estymiseen. Kliiniset merkit ilmenevät 2–3 päivän kuluessa, ja suurin vaikutus näkyy 4 viikon kuluessa injektion antamisesta.

Lihaksensisäisen injektion jälkeen palautuminen tapahtuu yleensä 12 viikon kuluessa injektion annosta, kun hermopäätteet kasvavat uudestaan ja yhdistyvät päätelevyihin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kulmakarvojen väliset uurteet

540 potilasta, joilla oli otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyviä keskisyviä tai syviä kulmakarvojen välisiä uurteita ja jotka kokivat kulmakarvojen välisillä uurteilla olevan voimakas psyykinen vaikutus (mielialaan, ahdistuneisuuteen ja/tai masennusoireisiin), otettiin mukaan Euroopassa tai Kanadassa tehtyyn kliiniseen tutkimukseen.

NUCEIVA-pistokset vähensivät merkittävästi otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyvien kulmakarvojen välisten uurteiden syvyyttä vähintään yhdellä pisteellä jopa 139 päivän ajan mitattuna tutkijan arvioimalla kulmakarvojen välisten uurteiden syvyydellä potilaan rypistäessä otsaansa voimakkaasti.

Taulukko 2 – Ensisijainen tehon päätetapahtuma – Kulmakarvojen välisten uurteiden pistemäärä 0 (ei mitään) tai 1 (lieviä) päivän 30 kohdalla tutkijan arvion mukaan voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä, PP-populaatio

Hoitovasteen saaneet ensisijaisen tehon päätetapahtuman osalta	Lumelääke	BOTOX	NUCEIVA	Absoluuttinen ero		
				BOTOX vs. lumelääke	NUCEIVA vs. lumelääke	NUCEIVA vs. BOTOX
Määrä	2/48	202/244	205/235			
Prosenttiosuus (%:n luottamusväli)	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-arvo				< 0,001	< 0,001	

Kulmakarvojen välisten uurteiden pistemäärä (Glabellar Line Scale, GLS); 0 = ei uurteita, 1 = lieviä, 2 = keskisyviä, 3 = syviä

Tutkijat katsoivat, että kaksi päivää pistoksen jälkeen 12,2 % (6/49) lumelääkettä saaneista, 57,0 % (139/244) Botox-hoitoa saaneista ja 54,2 % (130/240) NUCEIVA-hoitoa saaneista oli saanut hoitovasteen (ei uurteita tai lieviä uurteita voimakkaasti otsaa rypistettäessä).

Taulukko 3 – Eksploratiivinen tehon päätetapahtuma – Kulmakarvojen välisten uurteiden pistemäärä 0 (ei mitään) tai 1 (lieviä) päivän 30 kohdalla tutkijan arvion mukaan voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä NUCEIVA-hoitoa saaneilla lähtötilanteen GLS-pistemäärittäin voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä, ITT-populaatio

Lähtötilanteen GLS-pistemäärä voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 päivän 30 kohdalla voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä	GLS = 1 päivän 30 kohdalla voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä
2 (keskisyviä)		
Määrä	35/62	25/62
Prosenttiosuus	56,5 %	40,3 %
3 (syviä)		
Määrä	41/179	108/179
Prosenttiosuus	22,9 %	60,3 %

Kulmakarvojen välisten uurteiden pistemäärä (Glabellar Line Scale, GLS); 0 = ei uurteita, 1 = lieviä, 2 = keskisyviä, 3 = syviä. Nimittäjät perustuvat niiden tutkittavien määrään, joilla oli määrätty uurteiden syvyys lähtötilanteessa voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä ja joilla oli sekä lähtötilanteen että päivän 30 GLS-pistemäärät voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä tutkijan arvion mukaan.

Taulukko 4 – Eksploratiivinen tehon päätetapahtuma – Kulmakarvojen välisten uurteiden pistemäärä 0 (ei mitään) tai 1 (lieviä) päivän 30 kohdalla tutkijan arvion mukaan voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä NUCEIVA-hoitoa saaneilla lähtötilanteen GLS-pistemäärittäin levossa, ITT-populaatio

Lähtötilanteen GLS-luokka levossa	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 päivän 30 kohdalla voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä	GLS = 1 päivän 30 kohdalla voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä
≤ 1 (ei mitään tai lieviä)		
Määrä	61/103	40/103
Prosenttiosuus	59,2 %	38,8 %
> 1 (keskisyviä tai syviä)		
Määrä	15/138	93/138
Prosenttiosuus	10,9 %	67,4 %

Kulmakarvojen välisten uurteiden pistemäärä (Glabellar Line Scale, GLS); 0 = ei uurteita, 1 = lieviä, 2 = keskisyviä, 3 = syviä. Nimittäjät perustuvat niiden tutkittavien määrään, joilla oli määrätty uurteiden syvyys levossa ja joilla oli myös sekä lähtötilanteen että päivän 30 GLS-pistemäärät voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä tutkijan arvion mukaan.

NUCEIVA-pistokset vähensivät myös kulmakarvojen välisten uurteiden syvyyttä levossa, joka oli eksploratiivinen päätetapahtuma.

Taulukko 5 – Eksploratiivinen tehon päätetapahtuma – Kulmakarvojen välisten uurteiden pistemäärä \geq 2 pistettä parempi päivän 30 kohdalla tutkijan arvion mukaan levossa, PP-populaatio

Hoitovasteen saaneet eksploratiivisen tehon päätetapahtuman osalta	Lumelääk e	BOTOX	NUCEIVA	Absoluuttinen ero		
				BOTOX vs. lumelääke	NUCEIVA vs. lumelääke	NUCEIVA vs. BOTOX
Määrä	0/27	36/149	32/133			
Prosenttiosuus	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %
(%:n luottamusväli)	(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-arvo				0,003	0,003	0,984

NUCEIVA-valmisteesta on vain vähän faasin 3 kliinisiä tietoja yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

Hoitovasteen kesto faasin 3 tutkimuksessa oli 139 päivää yhden pisteen GLS-parannuksen perusteella. Yhteensä 922 potilasta osallistui kahteen vuoden kestäneeseen avoimeen kontrolloimattomaan tutkimukseen; näiden tutkimusten aikana keskimääräinen potilas sai kolme hoitokertaa.

Kulmakarvojen välisten uurteiden psyykkinen vaikutus vahvistettiin tutkimuksen sisäänotossa, ja vaikka myönteistä vaikutusta psyykkiseen hyvinvointiin ei voitu osoittaa, tuloksista, jotka saatiin potilaiden ilmoitusten perusteella, saatiin näyttöä merkitsevistä vaikutuksista lumelääkkeeseen verrattuna. Lisäksi NUCEIVAn vaikutukset psyykkiseen hyvinvointiin ja potilaiden ilmoittamat tulokset olivat rinnastettavissa BOTOXiin, jota käytettiin vertailuvalmisteena avaintutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

NUCEIVA-valmistetta ei ole havaittu perifeerisessä verenkierrossa, kun sitä on pistetty lihakseen suositellulla annoksella.

Valmisteen erityisluonteen takia sillä ei ole tehty tavanomaisia vaikuttavan aineen imeytymis-, jakautumis-, biotransformaatio- ja eliminaatiotutkimuksia (ADME).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tietojen mukaan akuuttia tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

NUCEIVA-valmisteen mahdollista vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläimillä. Tiineille rotille päivittäin lihakseen annetut pistokset 0,5, 1 tai 4 yksikköä/kg organogeneesin aikana (gestaatiopäivinä 6–16) eivät aiheuttaneet merkittäviä tutkittavaan valmisteeseen liittyviä toksikologisia vaikutuksia emoihin tai alkion/sikiön kehitykseen. Vaikutuksia peri- ja postnataaliseen kehitykseen ei ole arvioitu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini

Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

50 yksikköä
30 kuukautta

100 yksikköä
30 kuukautta

Käyttökuntoon saatettu liuos

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 72 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista / laimennusta ole tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektio pullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (klorobutyylilikumia) ja tiiviste (alumiinia).

Nuceiva 100 U:
Pakkauskoko: yksi injektio pullo.

Nuceiva 50 U:
Pakkauskoko: yksi injektio pullo.
Monipakkaus, jossa on 4 injektio pulloa (4 x 1).
Monipakkaus, jossa on 10 injektio pulloa (10 x 1).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista tekniikkaa. NUCEIVA saatetaan käyttökuntoon injektioihin tarkoitetulla 9 mg/ml (0,9-prosenttisella) natriumkloridiliuoksella. Alla olevan laimennustaulukon mukainen määrä injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9-prosenttista)

natriumkloridiliuosta vedetään ruiskuun, jolloin saadaan käyttökuntoon saatettua liuosta pitoisuudella 4 yksikköä/0,1 ml.

	50 yksikön injektiopullo	100 yksikön injektiopullo
Lisätyn liuottimen määrä (injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta) 100 yksikön injektiopulloon	1,25 ml	2,5 ml
Saatu annos (yksikköä per 0,1 ml)	4 yksikköä	4 yksikköä

Kumitulpan keskiosa on puhdistettava spriillä.

Liuos valmistetaan injisoimalla liuotin hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi työnnetyn neulan kautta ja pyörittämällä injektiopulloa varovasti välttämällä kuplien muodostumista. Injektiopullo on hävitettävä, jos alipaine ei vedä liuotinta injektiopulloon. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Käyttökuntoon saatettu NUCEIVA (50 yksikköä/1,25 ml; 100 yksikköä/2,5 ml) pistetään steriilillä 30 gaugen neulalla. Jokaiseen viiteen pistoskohtaan pistetään neljä yksikköä (4 U/0,1 ml) (ks. kuva 1): kaksi pistosta kumpaankin rypistäjälihakseeseen (mediaanitason alapuolelle ja mediaanitason yläpuolelle) ja yksi pistos nirsolihakseen, mikä vastaa 20 yksikön kokonaisuudesta.

NUCEIVA-valmistetta saa käyttää vain yhdelle potilaalle yhtenä hoitokertana.

Injektiopullojen, ruiskujen ja käytettyjen materiaalien turvallinen hävittäminen:

Välittömästi käytön jälkeen ja ennen hävittämistä käyttämätön injektiopullossa ja/tai ruiskussa oleva käyttövalmiiksi saatettu NUCEIVA-liuos on inaktivoitava 2 ml:lla laimennettua 0,5- tai 1-prosenttista natriumhypokloriittiliuosta (Javel-liuos) ja hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Käytettyjä injektiopulloja, ruiskuja ja materiaaleja ei pidä tyhjentää, vaan ne on vietävä niille tarkoitettuihin säiliöihin ja hävitettävä tartuntavaarallisena jätteenä paikallisten määräysten mukaisesti.

Suosituksset mahdollisiin vaaratilanteisiin botuliinitoksiinin käsittelyssä:

Valmisteen käsittelyssä tapahtuvassa vaaratilanteessa, oli valmiste sitten tyhjiökuivatussa tilassa tai käyttövalmiiksi saatettuna, on ryhdyttävä välittömästi seuraaviin toimenpiteisiin:

- Toksiini on hyvin herkkä lämmölle ja tietyille kemiallisille aineille.
- Roiskeet on pyyhittävä pois joko natriumhypokloriittiliuoksella (Javel-liuoksella) kostutetulla imukykyisellä materiaalilla tyhjiökuivatun valmisteen ollessa kyseessä tai kuivalla imukykyisellä materiaalilla käyttökuntoon saatetun liuoksen ollessa kyseessä.
- Likaantuneet pinnat on puhdistettava natriumhypokloriittiliuoksella (Javel-liuoksella) kostutetulla imukykyisellä materiaalilla, minkä jälkeen pinta kuivataan.
- Jos injektiopullo rikkoutuu, kerää varovasti lasinsirut ja pyyhi valmiste pois edellä annettujen ohjeiden mukaisesti. Varo, ettei saa lasinsiruista viiltohaavoja.
- Jos valmistetta roiskuu iholle, pese roiskeet natriumhypokloriittiliuoksella ja huuhtelee sitten perusteellisesti runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta roiskuu silmiin, huuhtelee silmät perusteellisesti runsaalla vedellä tai silmähuuhteluliuoksella.

Jos pistoksen antaja loukkaa itsensä (viilto- tai pistohaava), toimi edellä esitettyjen ohjeiden mukaan ja ryhdy tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin.

Näitä käyttö-, käsittely- ja hävittämishojeita on noudatettava tarkoin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. syyskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa (EURD), josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
 - kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Nuceiva-loppuvalmisteen tehon määrittämisen korvaavan <i>in vitro</i> -menetelmän esittely.	Joulukuu 2022

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/50 yksikköä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NUCEIVA 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
A-tyypin botuliinitoksiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 50 yksikköä A-tyypin botuliinitoksiinia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 0,1 ml liuosta sisältää 4 yksikköä.
Eri valmisteiden botuliinitoksiiniyksiköt eivät ole keskenään vaihdettavissa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Lihakseen.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1364/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

INJEKTIONPULLO/50 yksikköä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

NUCEIVA 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
A-tyypin botuliinitoksiini
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKÖINÄ

50 yksikköä

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/50 yksikköä – Monipakkaukset sisältävä ulkopakkaus (ja Blue box)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NUCEIVA 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
A-tyypin botuliinitoksiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 50 yksikköä A-tyypin botuliinitoksiinia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 0,1 ml liuosta sisältää 4 yksikköä.
Eri valmisteiden botuliinitoksiiniyksiköt eivät ole keskenään vaihdettavissa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
4 injektiopulloa (4 x 1)
10 injektiopulloa (10 x 1)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Lihakseen.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/50 yksikköä – Monipakkaukset sisältävä välipakkaus (ei Blue box -tekstejä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NUCEIVA 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
A-tyypin botuliinitoksiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 50 yksikköä A-tyypin botuliinitoksiinia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 0,1 ml liuosta sisältää 4 yksikköä.
Eri valmisteiden botuliinitoksiinisyksiköt eivät ole keskenään vaihdettavissa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
4 injektiopulloa (4 x 1)
10 injektiopulloa (10 x 1)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Lihakseen.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

1 injektiopullo. Osa monipakkausta, ei saa myydä erikseen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO/50 yksikköä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

NUCEIVA 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
A-tyypin botuliinitoksiini
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 yksikköä

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/100 yksikköä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NUCEIVA 100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten.

A-tyypin botuliinitoksiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 100 yksikköä A-tyypin botuliinitoksiinia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 0,1 ml liuosta sisältää 4 yksikköä.
Eri valmisteiden botuliinitoksiiniyksiköt eivät ole keskenään vaihdettavissa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Lihakseen.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1364/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

INJEKTIONPULLO/100 yksikköä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

NUCEIVA 100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
A-tyypin botuliinitoksiini
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKÖINÄ

100 yksikköä

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NUCEIVA 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten A-tyypin botuliinitoksiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tämä mahdollistaa uusien turvallisuustietojen nopean tunnistamisen. Voit auttaa ilmoittamalla mahdollisista haittavaikutuksista. Katso kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NUCEIVA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NUCEIVA-valmistetta
3. Miten NUCEIVA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NUCEIVA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NUCEIVA on ja mihin sitä käytetään

NUCEIVA-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on A-tyypin botuliinitoksiini. Se estää lihaksia supistumasta, mikä johtaa ohimenevään halvaukseen. Se vaikuttaa estämällä hermoimpulsseja kaikissa lihaksissa, joihin sitä on pistetty.

NUCEIVA-valmistetta käytetään silottamaan tilapäisesti kulmakarvojen välisiä pystysuoria uurteita. Sitä käytetään alle 65-vuotiailla aikuisilla, joille näillä kasvoissa esiintyvillä uurteilla on huomattava psyykinen vaikutus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NUCEIVA-valmistetta

NUCEIVA-valmistetta ei saa käyttää

- jos olet allerginen A-tyypin botuliinitoksiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on myasthenia gravis tai Eaton-Lambertin oireyhtymä (kroonisia lihassairauksia)
- jos aiotussa pistoskohdassa on infektio tai tulehdus.

Varoitukset ja varotoimet

Haittavaikutuksia, joilla saattaa olla yhteys toksiinin leviämiseen pistoskohdasta, on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa botuliinitoksiinin käytön yhteydessä (esim. lihasheikkoutta, nielemisvaikeuksia tai ruuan tai juoman joutumista hengitysteihin). Potilaat, joita hoidetaan suositelluin annoksien, saattavat kokea erittäin voimakasta lihasheikkoutta.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on vaikeuksia niellä, puhua tai hengittää hoidon jälkeen.

- NUCEIVA-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on aikaisemmin ollut nielemishäiriöitä (dysfagia) tai hengitysvaikeuksia.
- Liian usein annetut tai liian suuret annokset voivat johtaa vasta-aineiden muodostumiseen, jolloin A-tyyppin botuliinitoksiinihoito ei ehkä tehoa muihinkaan hoitotarkoituksiin. Tämän välttämiseksi kahden hoitokerran välin on oltava vähintään kolme kuukautta.
- Erittäin harvoissa tapauksissa voi ilmetä allerginen reaktio botuliinitoksiinipistoksen jälkeen.
- Hoidon jälkeistä silmäluomen roikkumista saattaa ilmetä.

Kerro lääkärille, jos

- sinulla on aikaisemmin ollut ongelmia saadessasi botuliinitoksiinipistoksia
- uurtteesi eivät ole huomattavasti silenneet kuukauden kuluttua hoidosta
- sinulla on tietty hermostosairaus (kuten amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) tai motorinen neuropatia)
- sinulla on aiotussa pistoskohdassa tulehdus
- lihakset, joihin on tarkoitus pistää, ovat heikkoja tai ne ovat surkastuneet
- sinulla on verenvuototauti, sillä pistos voi aiheuttaa mustelmia.

Lapset ja nuoret

NUCEIVA-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaiden hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja NUCEIVA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Botuliinitoksiinia käytettäessä ei ole suositeltavaa käyttää aminoglykosidityyppisiä antibiootteja, spektinomysiiniä tai muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat lihasten hermoimpulssien kulkuun.

Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut botuliinitoksiinia (NUCEIVA-valmisteen vaikuttavaa ainetta) sisältävän pistoksen, koska se voi tehostaa liikaa NUCEIVA-valmisteen vaikutusta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

NUCEIVA-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana tai naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

NUCEIVA-valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa imettävillä äideillä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen aiheuttama lihasheikkous, heitehuimaus ja näköhäiriöt voivat tehdä autolla ajon tai koneiden käytön vaaralliseksi. Älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin nämä oireet ovat hävinneet.

NUCEIVA sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden, jolloin sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten NUCEIVA-valmistetta käytetään

NUCEIVA-valmisteen yksiköihin perustuvat annokset eivät ole keskenään vaihdettavissa muiden botuliinitoksiinia sisältävien valmisteiden annosten kanssa.

NUCEIVA-valmistetta saavat antaa vain lääkärit, joilla on asianmukainen pätevyys ja kokemusta otsaa voimakkaasti rypistettäessä syntyvien kulmakarvojen välisten uurteiden hoidosta.

Tavallinen NUCEIVA-annos on 20 yksikköä. Sinulle pistetään suositeltu määrä 0,1 millilitraa (ml) (4 yksikköä) NUCEIVA-valmistetta jokaiseen viiteen pistoskohtaan.

Kulmakarvojen välisten uurteiden syvyys pienenee yleensä muutaman päivän sisällä hoidosta.

Lääkärisi määrää hoitokertojen välisen ajan.

Miten NUCEIVA pistetään

NUCEIVA pistetään lihakseen (lihaksensisäisesti), suoraan hoidettavalle alueelle kulmakarvojen väliin ja yläpuolelle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Yleensä haittavaikutukset ilmenevät ensimmäisinä päivinä pistosten jälkeen ja ovat ohimeneviä. Useimmat haittavaikutukset ovat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Jos sinulla on hengitys-, nielemis- tai puhevaikeuksia NUCEIVA-valmisteen saamisen jälkeen, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos sinulla on nokkosrokko, turvotusta, myös kasvojen tai kurkun turvotusta, hengityksen vinkumista, heikotusta tai hengenahdistusta, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Haittavaikutusten mahdollisuus on esitetty seuraavan luokituksen mukaan:

Yleinen (saattaa aiheutua enintään yhdelle)	Päänsärky, lihasten epätasapaino aiheuttaen kulmakarvojen nousua tai epäsymmetrisyyttä, silmäluomien riippuminen, pistoskohdan mustelma
Melko harvinainen (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta)	Tuntohäiriö, epämukava tunne päässä, kuivasilmäisyys, silmän turvotus, lihasnykäykset, pistoskohta: punoitus, kipu, kihelmöinti

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V ilmoitetun kansallisen ilmoitusjärjestelmän* kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NUCEIVA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Avaamaton injektiopullo

Älä käytä NUCEIVA-valmistetta injektiopullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NUCEIVA sisältää

- Vaikuttava aine on 50 yksikköä A-tyypin botuliinitoksiinia.
- Muut aineet ovat ihmisen albumiini ja natriumkloridi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

NUCEIVA on valkoinen injektiokuiva-aine liuosta varten läpinäkyvässä lasisessa injektiopullossa. Pakkauskoko: 1 injektiopullo, 4 injektiopulloa (4 x 1) tai 10 injektiopulloa (10 x 1). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

SEURAAVAT TIEDOT ON TARKOITETTU VAIN HOITOALAN AMMATTILAISILLE:

Eri valmisteiden botuliinitoksiiniyksiköt eivät ole keskenään vaihdettavissa. Suositellut annokset yksikköinä eroavat muiden botuliinitoksiinivalmisteiden annoksista.

Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä hyviä toimintatapoja koskevien ohjeiden mukaisesti, erityisesti aseptiikan osalta. NUCEIVA saatetaan käyttökuntoon injektioihin tarkoitetulla 9 mg/ml (0,9-prosenttisella) natriumkloridiliuoksella. 1,25 ml injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta vedetään ruiskuun, jolloin saadaan käyttökuntoon saatettua liuosta pitoisuudella 4 yksikköä/0,1 ml.

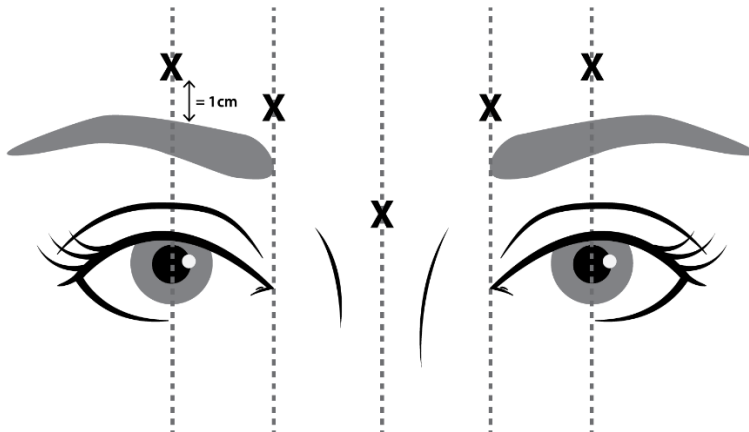
Lisätyn laimentimen määrä 50 yksikön injektiopulloon (natriumkloridi-injektioneste 9 mg/ml (0,9-prosenttinen))	Saatava annos (yksikköä / 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 U

Kumitulpan keskiosa on puhdistettava spriillä. Injisoi laimennin hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi työnnetyn neulan kautta ja pyöritä injektiopulloa varovasti välttämättä kuplien muodostumista. Injektiopullo on hävitettävä, jos alipaine ei vedä laimenninta injektiopulloon. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Sen on oltava kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

Käyttökuntoon saatettu NUCEIVA (50 yksikköä/1,25 ml) pistetään steriilillä 30 gaugen neulalla. Jokaiseen viiteen pistoskohtaan pistetään neljä yksikköä (4 U/0,1 ml) (ks. kuva 1): kaksi pistosta

kumpaankin ry pistäjäl i h a k s e e n (mediaanitason alapuolelle ja mediaanitason yläpuolelle) ja yksi pistos nirsoli h a k s e e n, mikä vastaa 20 yksikön kokonaisannosta.

Kuva: 1 Pistoskohdat



Riippuluomikomplikaation estämiseksi toimitaan seuraavasti:

- Vältä pistosta yläluomen kohottajalihaksen lähelle, etenkin jos potilaan kulmakarvan alasetäl i h a k s e e n k o m p l e k s i o n s u u r i .
- Lateraaliset ry pistäjäl i h a s p i s t o k s e t o n a n n e t t a v a v ä h i n t ä ä n 1 c m s i l m ä k u o p a n r e u n a n y l ä p u o l l e .
- Varmista, että pistetty määrä/annos on oikea ja mahdollisuuksien mukaan mahdollisimman pieni.

Injektio pullojen, ruiskujen ja käytettyjen materiaalien turvallinen hävittäminen:

Välittömästi käytön jälkeen ja ennen hävittämistä käyttämätön injektio pullossa ja/tai ruiskussa oleva käyttövalmiiksi saatettu NUCEIVA-liuos on inaktivoitava 2 ml:lla laimennettua 0,5-prosenttista natriumhypokloriittiliuosta tai 1-prosenttista saatavilla olevaa klooriliuosta. Inaktivoinnin jälkeen hävitä paikallisten määräysten mukaisesti.

Käytettyjä injektio pulloja, ruiskuja ja materiaaleja ei pidä tyhjentää, vaan ne on vietävä niille tarkoitettuihin säiliöihin ja hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Suositukses t m a h d o l l i s i i n v a a r a t i l a n t e i s i i n b o t u l i i n i t o k s i i n i n k ä s i t t e l y s s ä :

Valmisteen käsittelyssä tapahtuvassa vaaratilanteessa, oli valmiste sitten tyhjiökuivatussa tilassa tai käyttövalmiiksi saatettuna, on ry h d y t t ä v ä v ä l i t t ö m ä s t i s e u r a a v i i n t o i m e n p i t e i s i i n :

- Toksiini on hyvin herkkä lämmölle ja tietyille kemiallisille aineille.
- Roiskeet on pyyhittävä pois joko natriumhypokloriittiliuoksella kostutetulla imukykyisellä materiaalilla tyhjiökuivatun valmiste ollessa kyseessä tai kuivalla imukykyisellä materiaalilla käyttökuuntoon saatetun liuoksen ollessa kyseessä.
- Likaantuneet pinnat on puhdistettava natriumhypokloriittiliuoksella kostutetulla imukykyisellä materiaalilla, minkä jälkeen pinta kuivataan.
- Jos injektio pullo rikkoutuu, kerää varovasti lasinsirut ja pyyhi valmiste pois edellä annettujen ohjeiden mukaisesti. Varo, ettet saa lasinsiruista viiltahaavoja.
- Jos valmistetta roiskuu iholle, pese roiskeet natriumhypokloriittiliuoksella ja huuhtelee sitten perusteellisesti runsaalla vedellä.

- Jos valmistetta roiskuu silmiin, huuhtelee silmät perusteellisesti runsaalla vedellä tai silmähuuhteluliuksella.
- Jos pistoksen antaja loukkaa itsensä (viilto- tai pistohaava), toimi edellä esitettyjen ohjeiden mukaan ja ryhdy tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin pistetyn annoksen mukaan.

Näitä käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeita on noudatettava tarkoin.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NUCEIVA 100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten A-tyypin botuliinitoksiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tämä mahdollistaa uusien turvallisuustietojen nopean tunnistamisen. Voit auttaa ilmoittamalla mahdollisista haittavaikutuksista. Katso kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NUCEIVA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NUCEIVA-valmistetta
3. Miten NUCEIVA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NUCEIVA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NUCEIVA on ja mihin sitä käytetään

NUCEIVA-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on A-tyypin botuliinitoksiini. Se estää lihaksia supistumasta, mikä johtaa ohimenevään halvaukseen. Se vaikuttaa estämällä hermoimpulsseja kaikissa lihaksissa, joihin sitä on pistetty.

NUCEIVA-valmistetta käytetään silottamaan tilapäisesti kulmakarvojen välisiä pystysuoria uurteita. Sitä käytetään alle 65-vuotiailla aikuisilla, joille näillä kasvoissa esiintyvillä uurteilla on huomattava psyykinen vaikutus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NUCEIVA-valmistetta

NUCEIVA-valmistetta ei saa käyttää

- jos olet allerginen A-tyypin botuliinitoksiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on myasthenia gravis tai Eaton-Lambertin oireyhtymä (kroonisia lihassairauksia)
- jos aiotussa pistoskohdassa on infektio tai tulehdus.

Varoitukset ja varotoimet

Haittavaikutuksia, joilla saattaa olla yhteys toksiinin leviämiseen pistoskohdasta, on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa botuliinitoksiinin käytön yhteydessä (esim. lihasheikkoutta, nielemisvaikeuksia tai ruuan tai juoman joutumista hengitysteihin). Potilaat, joita hoidetaan suositelluin annoksin, saattavat kokea erittäin voimakasta lihasheikkoutta.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on vaikeuksia niellä, puhua tai hengittää hoidon jälkeen.

- NUCEIVA-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on aikaisemmin ollut nielemishäiriöitä (dysfagia) tai hengitysvaikeuksia.
- Liian usein annetut tai liian suuret annokset voivat johtaa vasta-aineiden muodostumiseen, jolloin A-tyyppin botuliinitoksiinihoito ei ehkä tehoa muihinkaan hoitotarkoituksiin. Tämän välttämiseksi kahden hoitokerran välin on oltava vähintään kolme kuukautta.
- Erittäin harvoissa tapauksissa voi ilmetä allerginen reaktio botuliinitoksiinipistoksen jälkeen.
- Hoidon jälkeistä silmäluomen roikkumista saattaa ilmetä.

Kerro lääkärille, jos

- sinulla on aikaisemmin ollut ongelmia saadessasi botuliinitoksiinipistoksia
- uurtteesi eivät ole huomattavasti silenneet kuukauden kuluttua hoidosta
- sinulla on tietty hermostosairaus (kuten amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) tai motorinen neuropatia)
- sinulla on aiotussa pistoskohdassa tulehdus
- lihakset, joihin on tarkoitus pistää, ovat heikkoja tai ne ovat surkastuneet
- sinulla on verenvuototauti, sillä pistos voi aiheuttaa mustelmia.

Lapset ja nuoret

NUCEIVA-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaiden hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja NUCEIVA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Botuliinitoksiinia käytettäessä ei ole suositeltavaa käyttää aminoglykosidityyppisiä antibiootteja, spektinomysiiniä tai muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat lihasten hermoimpulssien kulkuun.

Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut botuliinitoksiinia (NUCEIVA-valmisteen vaikuttavaa ainetta) sisältävän pistoksen, koska se voi tehostaa liikaa NUCEIVA-valmisteen vaikutusta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

NUCEIVA-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana tai naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

NUCEIVA-valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa imettävillä äideillä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen aiheuttama lihasheikkous, heitehuimaus ja näköhäiriöt voivat tehdä autolla ajon tai koneiden käytön vaaralliseksi. Älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin nämä oireet ovat hävinneet.

NUCEIVA sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden, jolloin sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten NUCEIVA-valmistetta käytetään

NUCEIVA-valmisteen yksiköihin perustuvat annokset eivät ole keskenään vaihdettavissa muiden botuliinitoksiinia sisältävien valmisteiden annosten kanssa.

NUCEIVA-valmistetta saavat antaa vain lääkärit, joilla on asianmukainen pätevyys ja kokemusta otsaa voimakkaasti rypistettäessä syntyvien kulmakarvojen välisten uurteiden hoidosta.

Tavallinen NUCEIVA-annos on 20 yksikköä. Sinulle pistetään suositeltu määrä 0,1 millilitraa (ml) (4 yksikköä) NUCEIVA-valmistetta jokaiseen viiteen pistoskohtaan.

Kulmakarvojen välisten uurteiden syvyys pienenee yleensä muutaman päivän sisällä hoidosta.

Lääkärisi määrää hoitokertojen välisen ajan.

Miten NUCEIVA pistetään

NUCEIVA pistetään lihakseen (lihaksensisäisesti), suoraan hoidettavalle alueelle kulmakarvojen väliin ja yläpuolelle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Yleensä haittavaikutukset ilmenevät ensimmäisinä päivinä pistosten jälkeen ja ovat ohimeneviä. Useimmat haittavaikutukset ovat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Jos sinulla on hengitys-, nielemis- tai puhevaikeuksia NUCEIVA-valmisteen saamisen jälkeen, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos sinulla on nokkosrokko, turvotusta, myös kasvojen tai kurkun turvotusta, hengityksen vinkumista, heikotusta tai hengenahdistusta, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Haittavaikutusten mahdollisuus on esitetty seuraavan luokituksen mukaan:

Yleinen (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle)	Päänsärky, lihasten epätasapaino aiheuttaen kulmakarvojen nousua tai epäsymmetrisyyttä, silmäluomien riippuminen, pistoskohdan mustelma
Melko harvinainen (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta)	Tuntohäiriö, epämukava tunne päässä, kuivasilmäisyys, silmän turvotus, lihasnykäykset, pistoskohta: punoitus, kipu, kihelmöinti

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V ilmoitetun kansallisen ilmoitusjärjestelmän* kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NUCEIVA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Avaamaton injektiopullo

Älä käytä NUCEIVA-valmistetta injektiopullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NUCEIVA sisältää

- Vaikuttava aine on 100 yksikköä A-tyypin botuliinitoksiinia.
- Muut aineet ovat ihmisen albumiini ja natriumkloridi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

NUCEIVA on valkoinen injektiokuiva-aine liuosta varten läpinäkyvässä lasisessa injektiopullossa. Pakkauskoko: 1 injektiopullo

Myyntiluvan haltija ja valmistajat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

SEURAAVAT TIEDOT ON TARKOITETTU VAIN HOITOALAN AMMATTILAISILLE:

Eri valmisteiden botuliinitoksiiniyksiköt eivät ole keskenään vaihdettavissa. Suositellut annokset yksikköinä eroavat muiden botuliinitoksiinivalmisteiden annoksista.

Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä hyviä toimintatapoja koskevien ohjeiden mukaisesti, erityisesti aseptiikan osalta. NUCEIVA saatetaan käyttökuntoon injektioihin tarkoitetulla 9 mg/ml (0,9-prosenttisella) natriumkloridiliuoksella. 2,5 ml injektioihin tarkoitettua 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta vedetään ruiskuun, jolloin saadaan käyttökuntoon saatettua liuosta pitoisuudella 4 yksikköä/0,1 ml.

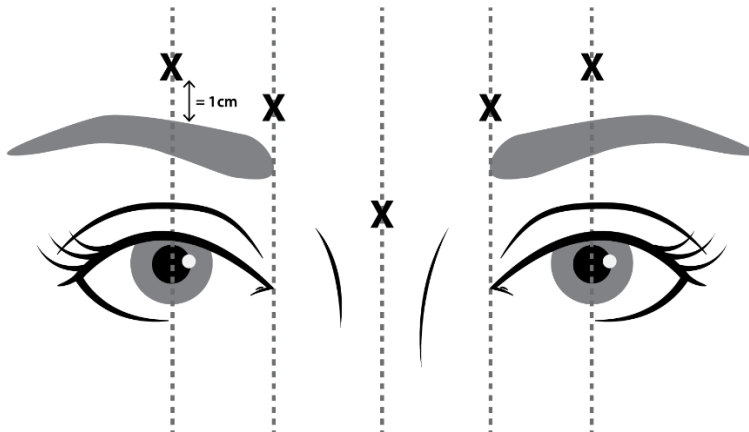
Lisätyn laimentimen määrä 100 yksikön injektiopulloon (natriumkloridi-injektioneste 9 mg/ml (0,9-prosenttinen))	Saatava annos (yksikköä / 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 U

Kumitulpan keskiosa on puhdistettava spriillä. Injisoi laimennin hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi työnnetyn neulan kautta ja pyöritä injektiopulloa varovasti välttämällä kuplien muodostumista. Injektiopullo on hävitettävä, jos alipaine ei vedä laimenninta injektiopulloon. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Sen on oltava kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

Käyttökuntoon saatettu NUCEIVA (100 yksikköä/2,5 ml) pistetään steriilillä 30 gaugen neulalla. Jokaiseen viiteen pistoskohtaan pistetään neljä yksikköä (4 U/0,1 ml) (ks. kuva 1): kaksi pistosta

kumpaankin ry pistäjäl i h a k s e e n (mediaanitason alapuolelle ja mediaanitason yläpuolelle) ja yksi pistos nirsoli h a k s e e n, mikä vastaa 20 yksikön kokonaisannosta.

Kuva: 1 Pistoskohdat



Riippuluomikomplikaation estämiseksi toimitaan seuraavasti:

- Vältä pistosta yläluomen kohottajalihaksen lähelle, etenkin jos potilaan kulmakarvan alavetäjäl i h a k s e e n k o m p l e k s i o n s u u r i .
- Lateraaliset ry pistäjäl i h a s p i s t o k s e t o n a n n e t t a v a v ä h i n t ä ä n 1 c m s i l m ä k u o p a n r e u n a n y l ä p u o l l e .
- Varmista, että pistetty määrä/annos on oikea ja mahdollisuuksien mukaan mahdollisimman pieni.

Injektioipullojen, ruiskujen ja käytettyjen materiaalien turvallinen hävittäminen:

Välittömästi käytön jälkeen ja ennen hävittämistä käyttämätön injektioipullossa ja/tai ruiskussa oleva käyttövalmiiksi saatettu NUCEIVA-liuos on inaktivoitava 2 ml:lla laimennettua 0,5-prosentista natriumhypokloriittiliuosta tai 1-prosentista saatavilla olevaa klooriliuosta. Inaktivoinnin jälkeen hävitä paikallisten määräysten mukaisesti.

Käytettyjä injektioipulloja, ruiskuja ja materiaaleja ei pidä tyhjentää, vaan ne on vietävä niille tarkoitettuihin säiliöihin ja hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Suositukses t m a h d o l l i s i i n v a a r a t i l a n t e i s i i n b o t u l i i n i t o k s i i n i n k ä s i t t e l y s s ä :

Valmisteen käsittelyssä tapahtuvassa vaaratilanteessa, oli valmiste sitten tyhjiökuivatussa tilassa tai käyttövalmiiksi saatettuna, on ry h d y t t ä v ä v ä l i t t ö m ä s t i s e u r a a v i i n t o i m e n p i t e i s i i n :

- Toksiini on hyvin herkkä lämmölle ja tietyille kemiallisille aineille.
- Roiskeet on pyyhittävä pois joko natriumhypokloriittiliuoksella kostutetulla imukykyisellä materiaalilla tyhjiökuivatun valmisteen ollessa kyseessä tai kuivalla imukykyisellä materiaalilla käyttökuntoon saatetun liuoksen ollessa kyseessä.
- Likaantuneet pinnat on puhdistettava natriumhypokloriittiliuoksella kostutetulla imukykyisellä materiaalilla, minkä jälkeen pinta kuivataan.
- Jos injektioipullo rikkoutuu, kerää varovasti lasinsirut ja pyyhi valmiste pois edellä annettujen ohjeiden mukaisesti. Varo, ettet saa lasinsiruista viiltahaavoja.
- Jos valmistetta roiskuu iholle, pese roiskeet natriumhypokloriittiliuoksella ja huuhtelee sitten perusteellisesti runsaalla vedellä.

- Jos valmistetta roiskuu silmiin, huuhtelee silmät perusteellisesti runsaalla vedellä tai silmähuuhteluliuksella.
- Jos pistoksen antaja loukkaa itsensä (viilto- tai pistohaava), toimi edellä esitettyjen ohjeiden mukaan ja ryhdy tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin pistetyn annoksen mukaan.

Näitä käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeita on noudatettava tarkoin.