

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN



Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NUCEIVA 50 eenheden poeder voor oplossing voor injectie
NUCEIVA 100 eenheden poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 50 eenheden door *Clostridium botulinum* geproduceerde botulinetoxine type A.

Elke injectieflacon bevat 100 eenheden door *Clostridium botulinum* geproduceerde botulinetoxine type A.

Na reconstitutie bevat elke 0,1 ml van de oplossing 4 eenheden.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NUCEIVA is geïndiceerd voor de tijdelijke verbetering van het voorkomen van matige tot ernstige verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn (fronslijnen), wanneer de ernst van de bovengenoemde gezichtslijnen een aanzienlijk psychologisch effect heeft op volwassenen jonger dan 65 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

NUCEIVA mag alleen worden toegediend door artsen met de juiste kwalificaties en deskundigheid op het gebied van de behandeling van fronslijnen en het gebruik van de benodigde apparatuur.

Dosering

De aanbevolen injectie per spierplaats is 4 E/0,1 ml. Vijf injectieplaatsen (zie figuur 1): 2 injecties in elke musculus corrugator (inferomediale en superomediale deel) en 1 injectie in de musculus procerus voor een totale dosis van 20 eenheden.

Botulinetoxine-eenheden zijn niet uitwisselbaar tussen producten. De aanbevolen doses verschillen van andere botulinetoxinepreparaten.

Als tijdens de eerste behandeling geen bijwerkingen optreden, kan een aanvullende behandelkuur worden uitgevoerd, mits een tussenpoos van ten minste 3 maanden tussen de eerste behandeling en de herhalingsbehandeling wordt aangehouden.

Als de behandeling faalt (geen zichtbare verbetering van de fronslijnen bij maximaal fronsen) een maand na de eerste behandelkuur, kunnen de volgende benaderingen worden overwogen:

- onderzoeken waarom de behandeling heeft gefaald, bijv. onjuiste injectietechniek, injectie in de verkeerde spieren en vorming van botulinetoxine-neutraliserende antilichamen;
- opnieuw beoordelen of behandeling met botulinetoxine type A geschikt is.

De werkzaamheid en veiligheid van herhalingsinjecties na meer dan 12 maanden zijn niet beoordeeld.

Oudere patiënten

Er zijn beperkte klinische gegevens van NUCEIVA bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.1). NUCEIVA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Er is geen specifieke aanpassing van de dosering nodig voor gebruik bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van NUCEIVA bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Intramusculair gebruik.

Na reconstitutie mag NUCEIVA alleen worden gebruikt voor de behandeling van één patiënt tijdens één sessie.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

Voor instructies voor gebruik, voorzorgen voorafgaand aan het hanteren of toedienen van het geneesmiddel, en het hanteren en verwijderen van de injectieflacons, zie rubriek 6.6.

Er moet op worden gelet dat NUCEIVA niet in een bloedvat wordt geïnjecteerd bij injectie ervan in de verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn (ook bekend als fronslijnen) (zie rubriek 4.4).

Direct na toediening dient fysieke manipulatie (zoals wrijven) van de injectieplaats te worden vermeden.

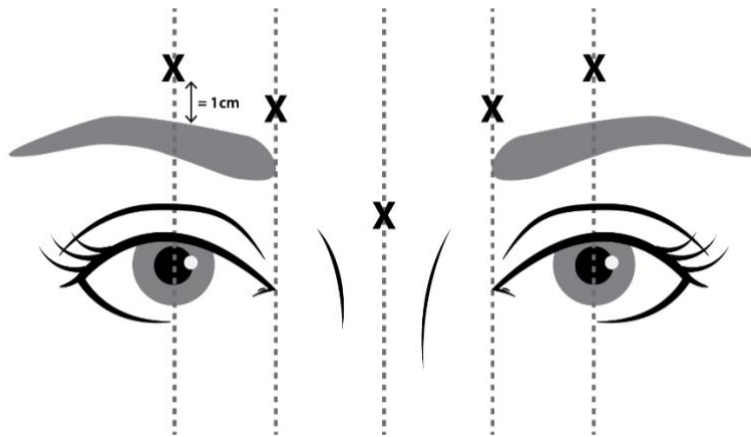
Toedieningsinstructies voor fronslijnen die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn

Gereconstitueerd NUCEIVA (50 eenheden/1,25 ml; 100 eenheden/2,5 ml) wordt geïnjecteerd met een steriele naald van 30 gauge.

Met het oog op het verminderen van de complicatie van ptose van de oogleden dienen de volgende stappen te worden gevolgd:

- Er dienen 2 injecties in elke musculus corrugator (inferomediale en superomediale deel) te worden geïnjecteerd en 1 injectie in de musculus procerus voor een totale dosis van 20 eenheden.
- Injectie in de nabijheid van de m. levator palpebrae superioris dient te worden vermeden, met name bij patiënten met grotere wenkbrauwdepressorcomplexen.
- Injecties in de laterale corrugator dienen ten minste 1 cm boven de supraorbitale botrand gegeven te worden.

Figuur 1 Injectiepunten



4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gegeneraliseerde aandoeningen van de spieractiviteit (bijv. myasthenia gravis of Eaton-Lambert-syndroom)

Infectie of ontsteking op de voorgestelde injectieplaatsen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Alvorens NUCEIVA toe te dienen moet men bekend zijn met de anatomie en anatomische kenmerken van de procerus corrugator supercilli-spieren en de omliggende vaat- en zenuwstructuren in het voorhoofdsgebied. Injectie in kwetsbare anatomische structuren, zoals zenuwen en bloedvaten, moet worden vermeden.

Plaatselijke pijn, ontsteking, paresthesie, hypo-esthesie, gevoeligheid, zwelling/oedeem, erytheem, plaatselijke infectie, bloeding en/of bloeditstorting zijn in verband gebracht met de injectie. Naaldgerelateerde pijn en/of angst hebben geleid tot vasovagale reacties, waaronder voorbijgaande symptomatische hypotensie en syncope.

Voorzichtigheid is geboden wanneer de doelspier duidelijke zwakte of atrofie vertoont.

Er moet op worden gelet dat NUCEIVA niet in een bloedvat wordt geïnjecteerd bij injectie ervan in de fronslijnen die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn (zie rubriek 4.2).

Na behandeling bestaat er een risico op ptose van de oogleden (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden indien eerdere injecties met botulinetoxine complicaties hebben gegeven.

Stollingsstoornissen

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gebruik van NUCEIVA bij patiënten met stollingsstoornissen aangezien een injectie bloeditstortingen kan veroorzaken.

Lokale en verdere verspreiding van het toxine-effect

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met de verdere verspreiding van toxine vanaf de toedieningsplaats zijn zeer zelden met botulinetoxine gemeld (zie rubriek 4.8). Slik- en

ademhalingsproblemen zijn ernstig en kunnen tot de dood leiden. De injectie van NUCEIVA wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie.

Patiënten of verzorgers moet worden verteld onmiddellijk medische hulp in te roepen bij slik-, spraak- of ademhalingsstoornissen.

Bestaande neuromusculaire aandoeningen

Patiënten met onbekende neuromusculaire aandoeningen kunnen een verhoogd risico lopen op klinisch significante systemische effecten, zoals ernstige dysfagie en bedreiging van de luchtwegen bij typische doses botulinetoxine type A. In sommige van deze gevallen heeft dysfagie enkele maanden geduurd en was plaatsing van een maagvoedingssonde nodig (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid dient ook te worden betracht bij gebruik van botulinetoxine type A voor de behandeling van patiënten met amyotrofe laterale sclerose (ALS) of met perifere neuromusculaire aandoeningen.

Overgevoeligheidsreacties

Er kan zeer zelden een anafylactische reactie plaatsvinden na injectie van botulinetoxine. Daarom moet epinefrine (adrenaline) of andere anti-anafylactische middelen voorhanden zijn.

Vorming van antilichamen

Tijdens behandeling met botulinetoxine kunnen antilichamen tegen botulinetoxine type A ontstaan. Sommige van de gevormde antilichamen zijn neutraliserend, waardoor de behandeling met botulinetoxine type A kan falen.

Het is verplicht NUCEIVA te gebruiken voor de behandeling van slechts één patiënt tijdens één sessie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

In theorie kan het effect van botulinetoxine worden versterkt door aminoglycosideantibiotica, spectinomycine en andere geneesmiddelen die de neuromusculaire overdracht verstoren (bijv. neuromusculaireovergangsblokkers).

Het effect van de toediening van verschillende botulineneurotoxine-serotypen op hetzelfde tijdstip of binnen enkele maanden na elkaar is niet bekend. Overmatige neuromusculaire zwakte kan worden verergerd door de toediening van nog een botulinetoxine voordat de effecten van een eerder toegediend botulinetoxine zijn verdwenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van botulinetoxine type A bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). NUCEIVA wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de vraag of NUCEIVA wordt uitgescheiden in de moedermelk. NUCEIVA mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van NUCEIVA op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend. Een ander botulinetoxine type A bleek echter de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren te verminderen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NUCEIVA heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er bestaat een potentieel risico op asthenie, spierzwakte, duizeligheid en visusstoornis, wat van invloed kan zijn op de rijvaardigheid en op de bediening van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen die kunnen optreden na behandeling met NUCEIVA, zijn onder meer ptose van de oogleden, een immuunrespons, verdere verspreiding van de toxine, de ontwikkeling of verergering van een neuromusculaire aandoening en overgevoelighedsreacties. De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn hoofdpijn bij 9,0% van de patiënten, gevolgd door ptose van de oogleden bij 1,0% van de patiënten.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Tabel 1 De bijwerkingen van NUCEIVA zijn ingedeeld op basis van systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de volgende definitie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$).

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van bovenste luchtwegen	Zelden
Psychische stoornissen	Depressie	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid, migraine, spiertonusstoornis, spraakstoornis	Soms
	Dysesthesie, hoofdongemak, hypoesthesie, paresthesie, sensibele stoornis	Zelden
Oogaandoeningen	Ptose van de oogleden	Vaak
	Asthenopie, blefarospasme, wenkbrauwptose, ooglidoeдем, oogzwellling, wazig zien	Soms
	Diplopie, droge ogen, sensore ooglidstoornis	Zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Zelden

Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bloedneus	Zelden
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Soms
	Dermale cyste, erytheem, fotosensitiviteitsreactie, huidgezwel, huidstrakte	Zelden
Skelet-spierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spiertrekkingen, skelet-spierstelselpijn, myalgie, nekpijn	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Blauwe plekken op de toedieningsplaats, influenza-achtige ziekte, injectieplaatskneuzing, injectieplaatspijn, zwelling van injectieplaats	Vaak
	Injectieplaats: erytheem, paresthesie van injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, pijn, gevoeligheid	Zelden
Onderzoeken	Intraoculaire druktest	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Contusie	Soms
	Postprocedurezwelling, hoofdpijn ten gevolge van verrichting	Zelden

NB: Van de 1 659 proefpersonen die met NUCEIVA werden behandeld, traden bij slechts 1 proefpersoon zeldzame voorvallen op. Soms voorkomende voorvallen traden op bij tussen de 2 en 7 proefpersonen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Toedieningsgerelateerde bijwerkingen

Toedieningsgerelateerde bijwerkingen die na toediening van NUCEIVA zijn gemeld, zijn los van elkaar soms voorkomende voorvallen, en vaak voorkomend wanneer zij worden samengenomen. Het gaat hierbij onder meer om bloeduitstorting op de toedienings- en injectieplaats, pijn op de injectieplaats en zwelling op de injectieplaats. Zelden voorkomende voorvallen op de injectieplaats die zijn gemeld, zijn onder meer erytheem, paresthesie, pruritus, pijn en gevoeligheid.

Bijwerkingen van de stofklasse botulinetoxine type A

Spieratrofie

Na herhaalde botulinebehandeling wordt spieratrofie verwacht als gevolg van de slappe verlamming van de behandelde spieren.

Toxineverspreiding

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met de verdere verspreiding van toxine vanaf de toedieningsplaats zijn zeer zelden met botulinetoxine gemeld (bijv. spierzwakte, ademhalingsmoeilijkheden, dysfagie of constipatie) (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheidsreacties

Er kan zeer zelden een anafylactische reactie plaatsvinden na injectie van botulinetoxine. Daarom moet epinefrine (adrenaline) of andere anti-anafylactische middelen voorhanden zijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

Tekenen van overdosering zijn wellicht niet onmiddellijk na de injectie zichtbaar. Wanneer zich een accidentele injectie of inname voordoet, moet de patiënt gedurende enkele dagen medisch worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van algemene zwakte of spierverslaving. Opname in het ziekenhuis moet worden overwogen bij patiënten met symptomen van vergiftiging met botulinetoxine type A (gegeneraliseerde zwakte, ptose, diplopie, slik- en spraakstoornissen of parese van de ademhalingsspieren).

Een te frequente of te hoge dosering kan het risico op de vorming van antilichamen verhogen. Door de vorming van antilichamen kan de behandeling falen.

Overdosering van NUCEIVA is afhankelijk van de dosis, de injectieplaats en de onderliggende weefseleigenschappen. Er zijn geen gevallen van systemische toxiciteit waargenomen die het gevolg zijn van een accidentele injectie van botulinetoxine type A. Te hoge doses kunnen lokale of verwijderde gegeneraliseerde en diepe neuromusculaire verlamming veroorzaken. Er zijn geen gevallen van inname van botulinetoxine type A gemeld.

Behandeling van overdosering

In geval van overdosering moet de patiënt medisch worden gecontroleerd op symptomen van overmatige spierzwakte of spierverslaving. Indien nodig dient een symptomatische behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxantia, andere spierrelaxantia, perifeer werkende middelen, ATC-code: M03AX01.

Werkingsmechanisme

Botulinetoxine type A (neurotoxine van *Clostridium botulinum*) blokkeert de perifere afgifte van acetylcholine bij presynaptische cholinerge zenuwuiteinden door splitsing van SNAP-25, een eiwit dat een integrale rol speelt bij de succesvolle opslag en afgifte van acetylcholine uit vesikels die zich in de zenuwuiteinden bevinden, resulterend in denervatie van de spier en een slappe verlamming.

Na injectie is er een initiële snelle hoge-affiniteitsbinding van toxine aan specifieke receptoren op het celoppervlak. Dit wordt gevolgd door de overdracht van de toxine door het plasmamembraan door receptor-gemedieerde endocytose. Ten slotte wordt de toxine afgegeven in het cytosol met progressieve remming van de afgifte van acetylcholine. Klinische verschijnselen manifesteren zich binnen 2-3 dagen, waarbij het hoogste effect binnen 4 weken na de injectie wordt waargenomen.

Herstel na intramusculaire injectie vindt normaal binnen 12 weken na injectie plaats als de zenuwuiteinden uitlopen en zich opnieuw verbinden met de eindplaten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Fronslijnen

In het Europees-Canadese klinische onderzoek zijn 540 patiënten opgenomen met matige tot ernstige, bij maximaal fronsen zichtbare fronslijnen, die vonden dat hun fronslijnen een aanzienlijk psychologisch effect hadden (op hun stemming, angst of depressieve symptomen).

De NUCEIVA-injecties gaven een significante vermindering van de ernst van de fronslijnen met 1 punt of meer bij maximaal fronsen tot een duur van 139 dagen, zoals gemeten op basis van beoordeling door de onderzoeker van de ernst van de fronslijnen bij maximaal fronsen.

Tabel 2 – Primair werkzaamheidseindpunt – fronslijnschaal-score van 0 (geen) of 1 (licht) op dag 30 op basis van beoordeling door de onderzoeker bij maximale contractie, PP-populatie

Responders voor het primaire werkzaamheidseindpunt	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absoluut verschil		
				BOTOX vs. placebo	NUCEIVA vs. placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Aantal	2/48	202/244	205/235			
Percentage	4,2%	82,8%	87,2%	78,6%	83,1%	4,4%
(% BI)	(0,0; 9,8)	(78,1; 87,5)	(83,0; 91,5)	(66,5; 85,5)	(70,3; 89,4)	(-1,9; 10,8)
p-waarde				<0,001	<0,001	

Fronslijnschaal (*Glabella Line Scale*, GLS); 0=geen lijnen, 1=licht, 2=matig, 3=ernstig

Twee dagen na injectie werd 12,2% (6/49) van de met placebo behandelde patiënten, 57,0% (139/244) van de met Botox behandelde patiënten en 54,2% (130/240) van de met NUCEIVA behandelde patiënten door de onderzoekers beoordeeld als responders op behandeling (geen of lichte ernst bij maximaal fronsen).

Tabel 3 – Verkennend werkzaamheidseindpunt – fronslijnschaal-score van 0 (geen) of 1 (licht) op dag 30 op basis van beoordeling door de onderzoeker bij maximale contractie voor met NUCEIVA behandelde proefpersonen, op basis van GLS-score bij maximale contractie op baseline, ITT-populatie

GLS-score bij maximale contractie op baseline	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 op dag 30 bij maximale contractie	GLS=1 op dag 30 bij maximale contractie
2 (matig)		
Aantal	35/62	25/62
Percentage	56,5%	40,3%
3 (ernstig)		
Aantal	41/179	108/179
Percentage	22,9%	60,3 %

Fronsljnschaal (*Glabella Line Scale*, GLS); 0=geen lijnen, 1=licht, 2=matig, 3=ernstig. Noemers zijn gebaseerd op het aantal proefpersonen met de vermelde ernst op baseline bij maximale contractie die zowel een GLS-score op baseline als een GLS-score op dag 30 bij maximale contractie hadden op basis van beoordeling door de onderzoeker.

Tabel 4 – Verkennend werkzaamheidseindpunt – fronslijnschaal-score van 0 (geen) of 1 (licht) op dag 30 op basis van beoordeling door de onderzoeker bij maximale contractie voor met NUCEIVA behandelde proefpersonen, op basis van GLS-categorieën in rust op baseline, ITT-populatie

GLS-categorie in rust op baseline	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 op dag 30 bij maximale contractie	GLS=1 op dag 30 bij maximale contractie
≤1 (d.w.z. geen of licht)		
Aantal	61/103	40/103
Percentage	59,2 %	38,8 %
>1 (d.w.z. matig of ernstig)		
Aantal	15/138	93/138
Percentage	10,9 %	67,4 %

Fronsljnschaal (*Glabella Line Scale*, GLS); 0=geen lijnen, 1=licht, 2=matig, 3=ernstig. Noemers zijn gebaseerd op het aantal proefpersonen met de vermelde ernst in rust op baseline die ook zowel een GLS-score op baseline als een GLS-score op dag 30 bij maximale contractie hadden op basis van beoordeling door de onderzoeker.

NUCEIVA-injecties verminderden ook de ernst van fronslijnen in rust, een verkennend eindpunt.

Tabel 5 – Verkennend werkzaamheidseindpunt – fronslijnschaal-score ≥ 2 punten beter op dag 30 op basis van beoordeling door de onderzoeker in rust, PP-populatie

Responders voor het verkennende werkzaamheidseindpunt	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absoluut verschil		
				BOTOX vs. placebo	NUCEIVA vs. placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Aantal	0/27	36/149	32/133			
Percentage	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %
(% BI)	(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-waarde				0,003	0,003	0,984

Er zijn voor NUCEIVA beperkte gegevens van klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten ouder dan 65 jaar.

De duur van de respons in het fase 3-onderzoek bedroeg 139 dagen, gebaseerd op een GLS-verbetering met 1 punt.

In totaal hebben 922 patiënten deelgenomen aan twee open-label, ongecontroleerde onderzoeken van 1 jaar, en gedurende deze onderzoeken kreeg de gemiddelde patiënt 3 behandelingen.

Het psychologische effect van fronslijnen werd bevestigd bij opname in het onderzoek en hoewel er geen gunstig effect op het geestelijk welzijn kon worden aangetoond, werden er significante effecten op door de patiënten gerapporteerde resultaten aangetoond, vergeleken met placebo. Bovendien waren de effecten van NUCEIVA op het geestelijk welzijn en op de door de patiënten gerapporteerde resultaten vergelijkbaar met die van BOTOX, de werkzame controlestof in de pivotale studie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

NUCEIVA is niet gedetecteerd in het perifere bloed na intramusculaire injectie in de aanbevolen dosis.

Door de aard van dit geneesmiddel zijn geen onderzoeken naar de absorptie, distributie, biotransformatie en eliminatie (ADME) van de werkzame stof uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Reproductietoxiciteit

Er is geen onderzoek met dieren gedaan naar het mogelijke effect van NUCEIVA op de vruchtbaarheid. Bij drachtige ratten hebben dagelijkse intramusculaire injecties van 0,5, 1 of 4 eenheden/kg tijdens de organogenese (drachtdagen 6-16) niet tot significante testproduct-gerelateerde toxicologische effecten op de moederdieren en op de embryo-foetale ontwikkeling geleid. De effecten op de peri-/postnatale ontwikkeling zijn niet beoordeeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humane albumine

Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

50 eenheden

30 maanden

100 eenheden

30 maanden

Gereconstitueerde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 72 uur bij 2 tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunding is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (type I-glas) die is voorzien van een stop (chlorbutylrubber) en een verzegeling (aluminium).

Nuceiva, 100 eenheden:

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

Nuceiva, 50 eenheden:

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

Meervoudige verpakking met 4 (1 x 4) injectieflacons.

Meervoudige verpakking met 10 (1 x 10) injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de beginselen van aseptische techniek. NUCEIVA wordt gereconstitueerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Overeenkomstig de onderstaande verdunningstabel wordt de hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie opgetrokken in een injectiespuit om een gereconstitueerde oplossing in een concentratie van 4 eenheden/0,1 ml te verkrijgen.

	Injectieflacon 50 eenheden	Injectieflacon 100 eenheden
Toegevoegde hoeveelheid oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie)	1,25 ml	2,5 ml
Resulterende dosis (eenheden per 0,1 ml)	4 eenheden	4 eenheden

Het middendeel van de rubberdop moet met alcohol worden schoongemaakt.

De oplossing wordt bereid door het oplosmiddel langzaam met een naald door de rubberstop in de injectieflacon te injecteren en door de injectieflacon voorzichtig te draaien om de vorming van belletjes te voorkomen. De injectieflacon moet worden weggegooid als het oplosmiddel niet door het vacuüm in de injectieflacon wordt getrokken. Na reconstitutie dient de oplossing voor gebruik visueel te worden geïnspecteerd. Alleen een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes mag worden gebruikt.

Gereconstitueerd NUCEIVA (50 eenheden/1,25 ml; 100 eenheden/2,5 ml) wordt geïnjecteerd met een steriele naald van 30 gauge. In elk van de 5 injectieplaatsen worden vier eenheden (4 E/0,1 ml) toegediend (zie figuur 1): 2 injecties in elke musculus corrugator (inferomediale en superomediale deel) en 1 injectie in de musculus procerus voor een totale dosis van 20 eenheden.

Het is verplicht NUCEIVA te gebruiken voor de behandeling van slechts één patiënt tijdens één sessie.

Te volgen procedure voor een veilige verwijdering van gebruikte injectieflacons, injectiespuiten en materialen:

Onmiddellijk na gebruik en vóór verwijdering moet ongebruikte gereconstitueerde NUCEIVA-oplossing in de injectieflacon en/of injectiespuit worden geïnactiveerd met 2 ml verdunde natriumhypochlorietoplossing van 0,5% of 1% (javeloplossing) en overeenkomstig lokale voorschriften worden vernietigd.

Gebruikte injectieflacons, injectiespuiten en materialen mogen niet worden gelegeerd en moeten in geschikte containers worden verwijderd en als medisch biologisch gevaarlijk afval worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Aanbevelingen in geval van een ongeval bij hantering van botulinetoxine:

In geval van een ongeval bij de hantering van het geneesmiddel, in vacuümgedroogde vorm of gereconstitueerd, moeten onmiddellijk de hieronder beschreven passende maatregelen worden genomen.

- De toxine is zeer gevoelig voor warmte en bepaalde chemische stoffen.
- Gemorst product moet worden opgeveegd: met een absorberend materiaal dat in een oplossing van natriumhypochloriet (javeloplossing) is gedrenkt in geval van het vacuümgedroogde product of met een droog absorberend materiaal in geval van het gereconstitueerde product.

- Verontreinigde oppervlakken moeten worden gereinigd met absorberend materiaal dat in een oplossing van natriumhypochloriet is gedrenkt (javeloplossing), en vervolgens worden gedroogd.
- Als een injectieflacon breekt, moeten de stukken glas voorzichtig worden verzameld en moet het product worden opgeveegd zoals hierboven vermeld. Let op dat u zich daarbij niet in de huid snijdt.
- Wanneer er spatten op de huid terechtkomen, moet de huid met een oplossing van natriumhypochloriet worden gewassen en vervolgens grondig met veel water worden afgespoeld.
- Wanneer er spatten in de ogen terechtkomen, moeten de ogen grondig worden gespoeld met veel water of met een oogwasoplossing.

Als degene die de injectie toedient zichzelf verwondt (zichzelf snijdt, prikt), moet als hierboven te werk worden gegaan en moeten de nodige medische stappen worden genomen.

Deze instructies voor gebruik, hantering en verwijdering moeten strikt worden gevolgd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Invoering van een in-vitromethode als vervanging van de werkzaamheidstest van het NUCEIVA-eindproduct.	december 2022

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS/50 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NUCEIVA 50 eenheden poeder voor oplossing voor injectie
botulinetoxine type A

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 50 eenheden botulinetoxine type A.
Na reconstitutie bevat elke 0,1 ml van de oplossing 4 eenheden.
Het aantal eenheden botulinetoxine is niet onderling uitwisselbaar tussen verschillende producten.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humane albumine, natriumchloride

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon
4 (1 x 4) injectieflacons
10 (1 x 10) injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik
Eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

1 injectieflacon. Component van meervoudige verpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON/50 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

NUCEIVA 50 eenheden poeder voor oplossing voor injectie
botulinetoxine type A
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 eenheden

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS/100 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NUCEIVA 100 eenheden poeder voor oplossing voor injectie
botulinetoxine type A

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 100 eenheden botulinetoxine type A.
Na reconstitutie bevat elke 0,1 ml van de oplossing 4 eenheden.
Het aantal eenheden botulinetoxine is niet onderling uitwisselbaar tussen verschillende producten.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humane albumine, natriumchloride

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik
Eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1364/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON/100 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

NUCEIVA 100 eenheden poeder voor oplossing voor injectie
botulinetoxine type A
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 eenheden

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NUCEIVA 50 eenheden poeder voor oplossing voor injectie botulinetoxine type A

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Dit maakt een snelle identificatie van nieuwe veiligheidsinformatie mogelijk. U kunt helpen door eventuele bijwerkingen die u krijgt te melden. Zie het einde van rubriek 4 voor het melden van bijwerkingen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NUCEIVA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NUCEIVA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NUCEIVA bevat de werkzame stof botulinetoxine type A.

Het voorkomt dat spieren zich samentrekken, waardoor een tijdelijke verlamming ontstaat. De werking berust op het blokkeren van de zenuwimpulsen naar de spieren waarin het middel is geïnjecteerd.

NUCEIVA wordt gebruikt voor de tijdelijke verbetering van het voorkomen van verticale lijnen tussen de wenkbrauwen. Het wordt gebruikt bij volwassenen jonger dan 65 jaar bij wie deze gezichtslijnen een aanzienlijk psychologisch effect hebben.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft myasthenia gravis of het syndroom van Lambert-Eaton (chronische spierziekten).
- U heeft een infectie of ontsteking op de voorgestelde injectieplaatsen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met de verspreiding van botulinetoxine vanuit de injectieplaats, kunnen zeer zelden voorkomen (bijv. spierzwakte, moeite met slikken of het binnentreden van voedsel of vloeistof in de luchtwegen). Patiënten die aanbevolen doses krijgen, kunnen verergerde spierzwakte hebben.

Ga onmiddellijk langs bij uw arts als u merkt dat u na de behandeling moeite heeft met slikken, praten of ademen.

- NUCEIVA wordt niet aanbevolen bij patiënten die problemen hebben gehad met slikken (dysfagie) en ademen.
- Een te frequente of te hoge dosering kan leiden tot de vorming van antilichamen. De vorming van antilichamen kan ervoor zorgen dat botulinetoxine type A niet meer werkt, zelfs niet voor andere toepassingen. Om dit te voorkomen, moet de tussenpoos tussen de doses ten minste drie maanden zijn.
- Zeer zelden kan na de injectie van botulinetoxine een allergische reactie optreden.
- Het ooglid kan na de behandeling gaan hangen.

Vertel het uw arts als:

- u problemen heeft gehad met eerdere botulinetoxine-injecties;
- u een maand na uw eerste behandelkuur geen substantiële verbetering van uw lijnen ziet;
- u lijdt aan bepaalde ziekten van uw zenuwstelsel (zoals amyotrofe laterale sclerose of motorische neuropathie);
- u een ontsteking op de voorgestelde injectieplaats(en) heeft;
- de te injecteren spieren zwak of geslonken zijn;
- u een stollingsstoornis heeft, aangezien een injectie bloedingen kan veroorzaken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van NUCEIVA wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NUCEIVA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het gebruik van botulinetoxine wordt niet aanbevolen samen met aminoglycoside-antibiotica, spectinomycine of andere geneesmiddelen die de zenuwimpuls naar de spier verstoren.

Vertel het uw arts als u onlangs een injectie heeft gehad met een geneesmiddel dat botulinetoxine (de werkzame stof van NUCEIVA) bevat, want dit kan het effect van NUCEIVA overmatig vergroten.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het gebruik van NUCEIVA wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen anticonceptie gebruiken.

NUCEIVA wordt niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Spierzwakte, duizeligheid en stoornis van het gezichtsvermogen door dit geneesmiddel kunnen het besturen van voertuigen of het gebruik van machines gevaarlijk maken. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines tot deze effecten zijn verdwenen.

NUCEIVA bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dit betekent dat het middel in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De eenheidsdoses voor NUCEIVA zijn niet uitwisselbaar met die van andere botulinetoxinepreparaten.

NUCEIVA mag alleen worden geïnjecteerd door artsen die over de nodige kwalificaties en deskundigheid beschikken op het gebied van de behandeling van fronslijnen bij maximaal fronsen.

De gebruikelijke dosis NUCEIVA bedraagt 20 eenheden. U wordt geïnjecteerd met de aanbevolen hoeveelheid van 0,1 ml NUCEIVA (4 eenheden) op elk van 5 injectieplaatsen.

Over het algemeen treedt binnen enkele dagen na de behandeling een verbetering van de ernst van de lijnen tussen de wenkbrauwen op.

De tussenpoos tussen de behandelingen wordt bepaald door uw arts.

Hoe NUCEIVA wordt geïnjecteerd

NUCEIVA wordt geïnjecteerd in uw spieren (intramusculair), rechtstreeks in het aangedane gebied boven en tussen de wenkbrauwen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In het algemeen treden bijwerkingen binnen de eerste dagen na de injectie op en zijn ze van tijdelijke aard. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van ernst.

Als u na toediening van NUCEIVA moeite heeft met ademhalen, slikken of praten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u last krijgt van netelroos, zwelling, waaronder zwelling van het gezicht of de keel, piepende ademhaling, flauwte of kortademigheid, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

De kans op een bijwerking wordt beschreven door de volgende categorieën:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)	Hoofdpijn, onbalans van spieren met daardoor verhoogde of asymmetrische wenkbrauwen, hangende oogleden, bloeduitstorting op de injectieplaats
Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)	Zintuiglijke stoornis, last van het hoofd, droge ogen, ooglidzwelling, oogzwelling, spiertrekkingen, injectieplaats: roodheid, pijn, tintelingen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Ongeopende injectieflacon

Gebruik NUCEIVA niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de injectieflacon en de kartonnen doos na EXP.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is: 50 eenheden botulinetoxine type A.
- De andere stoffen in dit middel zijn humane albumine en natriumchloride.

Hoe ziet NUCEIVA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NUCEIVA wordt geleverd als een wit poeder voor oplossing voor injectie in een transparante glazen injectieflacon.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon, 4 (1 x 4) injectieflacons of 10 (1 x 10) injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Evolus Pharma B.V.

Apollolaan 151

1077 AR Amsterdam

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

DE VOLGENDE INFORMATIE IS ALLEEN BESTEMD VOOR ARTSEN EN ANDERE BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG:

Botulinetoxine-eenheden zijn niet uitwisselbaar tussen producten. De aanbevolen doses in eenheden verschillen van andere botulinetoxinepreparaten.

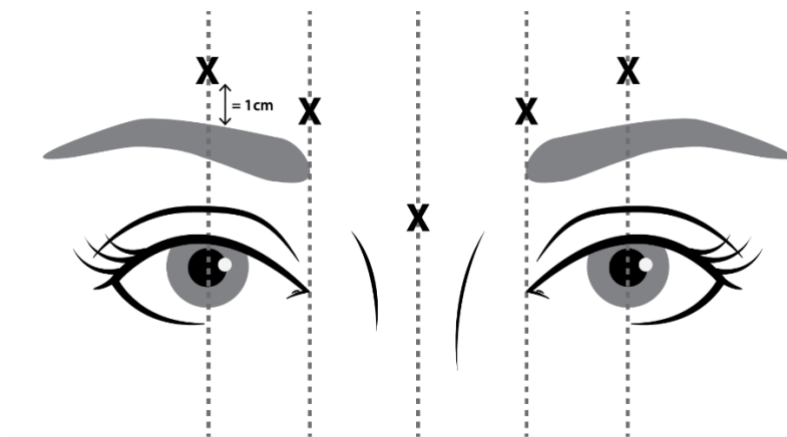
Reconstitutie moet worden uitgevoerd in overeenstemming met goede klinische praktijk, met name met betrekking tot aseptische techniek. NUCEIVA wordt gereconstitueerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. 1,25 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie wordt opgetrokken in een injectiespuit om een gereconstitueerde oplossing voor injectie in een concentratie van 4 eenheden/0,1 ml te verkrijgen.

Toegevoegde hoeveelheid verdunningsmiddel in injectieflacon met 50 eenheden (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie)	Resulterende dosis (eenheden per 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 E

Het middendeel van de rubberdop moet met alcohol worden schoongemaakt. Injecteer het verdunningsmiddel langzaam met een naald door de rubberstop in de injectieflacon en draai de injectieflacon voorzichtig om de vorming van belletjes te voorkomen. De injectieflacon moet worden weggegooid als het verdunningsmiddel niet door het vacuüm in de injectieflacon wordt getrokken. Na reconstitutie dient de oplossing voor injectie voor gebruik visueel te worden geïnspecteerd om na te gaan of het een heldere, kleurloze oplossing is die vrij is van deeltjes.

Gereconstitueerd NUCEIVA (50 eenheden/1,25 ml) wordt geïnjecteerd met een steriele naald van 30 gauge. Op elk van de 5 injectieplaatsen worden vier eenheden (4 E/0,1 ml) toegediend (zie figuur 1): 2 injecties in elke musculus corrugator (inferomediale en superomediale deel) en 1 injectie in de musculus procerus voor een totale dosis van 20 eenheden.

Figuur 1 Injectiepunten



Met het oog op het verminderen van de complicatie van ptose van de oogleden dienen de volgende stappen te worden gevolgd:

- Vermijd injectie in de nabijheid van de m. levator palpebrae superioris, met name bij patiënten met grotere wenkbrauwdepressorcomplexen.
- Injecties in de laterale corrugator dienen ten minste 1 cm boven de supraorbitale botrand gegeven te worden.
- Zorg ervoor dat het geïnjecteerde volume/de geïnjecteerde dosis juist is en waar mogelijk tot een minimum wordt beperkt.

Te volgen procedure voor een veilige verwijdering van gebruikte injectieflacons, injectiespuiten en materialen:

Onmiddellijk na gebruik moet ongebruikte gereconstitueerde NUCEIVA-oplossing voor injectie in de injectieflacon en/of injectiespuit vóór verwijdering worden geïnactiveerd met 2 ml verdunde natriumhypochlorietoplossing van 0,5% of 1% beschikbaar chloor. Na inactivering overeenkomstig lokale voorschriften vernietigen.

Gebruikte injectieflacons, injectiespuiten en materialen mogen niet worden gelegeerd en moeten in geschikte containers worden verwijderd en worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Aanbevelingen in geval van een ongeval bij hantering van botulinetoxine:

In geval van een ongeval bij de hantering van het geneesmiddel, in vacuümgedroogde vorm of gereconstitueerd, moeten onmiddellijk de hieronder beschreven passende maatregelen worden genomen.

- De toxine is zeer gevoelig voor warmte en bepaalde chemische stoffen.
- Gemorst product moet worden opgeveegd: met een absorberend materiaal dat in een oplossing van natriumhypochloriet (javeloplossing) is gedrenkt in geval van het vacuümgedroogde product of met een droog absorberend materiaal in geval van het gereconstitueerde product.
- Verontreinigde oppervlakken moeten worden gereinigd met absorberend materiaal dat in een oplossing van natriumhypochloriet is gedrenkt (javeloplossing), en vervolgens worden gedroogd.
- Als een injectieflacon breekt, moeten de stukken glas voorzichtig worden verzameld en moet het product worden opgeveegd zoals hierboven vermeld. Let op dat u zich daarbij niet in de huid snijdt.
- Als het product spat, wassen met een oplossing van natriumhypochloriet en vervolgens grondig met veel water spoelen.
- Wanneer er spatten in de ogen terechtkomen, moeten de ogen grondig worden gespoeld met veel water of met een oogwasoplossing.
- Als degene die de injectie toedient zichzelf verwondt (zichzelf snijdt of prikt), ga dan als hierboven te werk en neem de nodige medische stappen naargelang van de geïnjecteerde dosis.

Deze instructies voor gebruik, hantering en verwijdering moeten strikt worden gevolgd.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NUCEIVA 100 eenheden poeder voor oplossing voor injectie botulinetoxine type A

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Dit maakt een snelle identificatie van nieuwe veiligheidsinformatie mogelijk. U kunt helpen door eventuele bijwerkingen die u krijgt te melden. Zie het einde van rubriek 4 voor het melden van bijwerkingen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NUCEIVA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NUCEIVA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NUCEIVA bevat de werkzame stof botulinetoxine type A.

Het voorkomt dat spieren zich samentrekken, waardoor een tijdelijke verlamming ontstaat. De werking berust op het blokkeren van de zenuwimpulsen naar de spieren waarin het middel is geïnjecteerd.

NUCEIVA wordt gebruikt voor de tijdelijke verbetering van het voorkomen van verticale lijnen tussen de wenkbrauwen. Het wordt gebruikt bij volwassenen jonger dan 65 jaar bij wie deze gezichtslijnen een aanzienlijk psychologisch effect hebben.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft myasthenia gravis of het syndroom van Lambert-Eaton (chronische spierziekten).
- U heeft een infectie of ontsteking op de voorgestelde injectieplaatsen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met de verspreiding van botulinetoxine vanuit de injectieplaats, kunnen zeer zelden voorkomen (bijv. spierzwakte, moeite met slikken of het binnentreden van voedsel of vloeistof in de luchtwegen). Patiënten die aanbevolen doses krijgen, kunnen verergerde spierzwakte hebben.

Ga onmiddellijk langs bij uw arts als u merkt dat u na de behandeling moeite heeft met slikken, praten of ademen.

- NUCEIVA wordt niet aanbevolen bij patiënten die problemen hebben gehad met slikken (dysfagie) en ademen.
- Een te frequente of te hoge dosering kan leiden tot de vorming van antilichamen. De vorming van antilichamen kan ervoor zorgen dat botulinetoxine type A niet meer werkt, zelfs niet voor andere toepassingen. Om dit te voorkomen, moet de tussenpoos tussen de doses ten minste drie maanden zijn.
- Zeer zelden kan na de injectie van botulinetoxine een allergische reactie optreden.
- Het ooglid kan na de behandeling gaan hangen.

Vertel het uw arts als:

- u problemen heeft gehad met eerdere botulinetoxine-injecties;
- u een maand na uw eerste behandelkuur geen substantiële verbetering van uw lijnen ziet;
- u lijdt aan bepaalde ziekten van uw zenuwstelsel (zoals amyotrofe laterale sclerose of motorische neuropathie);
- u een ontsteking op de voorgestelde injectieplaats(en) heeft;
- de te injecteren spieren zwak of geslonken zijn;
- u een stollingsstoornis heeft, aangezien een injectie bloedingen kan veroorzaken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van NUCEIVA wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NUCEIVA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het gebruik van botulinetoxine wordt niet aanbevolen samen met aminoglycoside-antibiotica, spectinomycine of andere geneesmiddelen die de zenuwimpuls naar de spier verstoren.

Vertel het uw arts als u onlangs een injectie heeft gehad met een geneesmiddel dat botulinetoxine (de werkzame stof van NUCEIVA) bevat, want dit kan het effect van NUCEIVA overmatig vergroten.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het gebruik van NUCEIVA wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen anticonceptie gebruiken.

NUCEIVA wordt niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Spierzwakte, duizeligheid en stoornis van het gezichtsvermogen door dit geneesmiddel kunnen het besturen van voertuigen of het gebruik van machines gevaarlijk maken. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines tot deze effecten zijn verdwenen.

NUCEIVA bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dit betekent dat het middel in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De eenheidsdoses voor NUCEIVA zijn niet uitwisselbaar met die van andere botulinetoxinepreparaten.

NUCEIVA mag alleen worden geïnjecteerd door artsen die over de nodige kwalificaties en deskundigheid beschikken op het gebied van de behandeling van fronslijnen bij maximaal fronsen.

De gebruikelijke dosis NUCEIVA bedraagt 20 eenheden. U wordt geïnjecteerd met de aanbevolen hoeveelheid van 0,1 ml NUCEIVA (4 eenheden) op elk van 5 injectieplaatsen.

Over het algemeen treedt binnen enkele dagen na de behandeling een verbetering van de ernst van de lijnen tussen de wenkbrauwen op.

De tussenpoos tussen de behandelingen wordt bepaald door uw arts.

Hoe NUCEIVA wordt geïnjecteerd

NUCEIVA wordt geïnjecteerd in uw spieren (intramusculair), rechtstreeks in het aangedane gebied boven en tussen de wenkbrauwen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In het algemeen treden bijwerkingen binnen de eerste dagen na de injectie op en zijn ze van tijdelijke aard. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van ernst.

Als u na toediening van NUCEIVA moeite heeft met ademhalen, slikken of praten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u last krijgt van netelroos, zwellings, waaronder zwelling van het gezicht of de keel, piepende ademhaling, flauwte of kortademigheid, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

De kans op een bijwerking wordt beschreven door de volgende categorieën:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)	Hoofdpijn, onbalans van spieren met daardoor verhoogde of asymmetrische wenkbrauwen, hangende oogleden, bloeduitstorting op de injectieplaats
Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)	Zintuiglijke stoornis, last van het hoofd, droge ogen, ooglidzwellings, oogzwellings, spiertrekkingen, injectieplaats: roodheid, pijn, tintelingen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Ongeopende injectieflacon

Gebruik NUCEIVA niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de injectieflacon en de kartonnen doos na EXP.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is: 100 eenheden botulinetoxine type A.
- De andere stoffen in dit middel zijn humane albumine en natriumchloride.

Hoe ziet NUCEIVA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NUCHEIVA wordt geleverd als een wit poeder voor oplossing voor injectie in een transparante glazen injectieflacon.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

DE VOLGENDE INFORMATIE IS ALLEEN BESTEMD VOOR ARTSEN EN ANDERE BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG:

Botulinetoxine-eenheden zijn niet uitwisselbaar tussen producten. De aanbevolen doses in eenheden verschillen van andere botulinetoxinepreparaten.

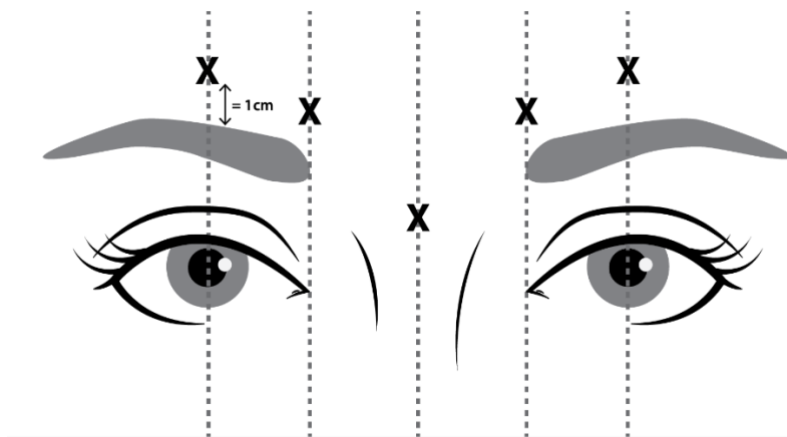
Reconstitutie moet worden uitgevoerd in overeenstemming met goede klinische praktijk, met name met betrekking tot aseptische techniek. NUCEIVA wordt gereconstitueerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. 2,5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie wordt opgetrokken in een injectiespuit om een gereconstitueerde oplossing voor injectie in een concentratie van 4 eenheden/0,1 ml te verkrijgen.

Toegevoegde hoeveelheid verdunningsmiddel in injectieflacon met 100 eenheden (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie)	Resulterende dosis (eenheden per 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 E

Het middendeel van de rubberdop moet met alcohol worden schoongemaakt. Injecteer het verdunningsmiddel langzaam met een naald door de rubberstop in de injectieflacon en draai de injectieflacon voorzichtig om de vorming van belletjes te voorkomen. De injectieflacon moet worden weggegooid als het verdunningsmiddel niet door het vacuüm in de injectieflacon wordt getrokken. Na reconstitutie dient de oplossing voor injectie voor gebruik visueel te worden geïnspecteerd om na te gaan of het een heldere, kleurloze oplossing is die vrij is van deeltjes.

Gereconstitueerd NUCEIVA (100 eenheden/2,5 ml) wordt geïnjecteerd met een steriele naald van 30 gauge. Op elk van de 5 injectieplaatsen worden vier eenheden (4 E/0,1 ml) toegediend (zie figuur 1): 2 injecties in elke musculus corrugator (inferomediale en superomediale deel) en 1 injectie in de musculus procerus voor een totale dosis van 20 eenheden.

Figuur 1 Injectiepunten



Met het oog op het verminderen van de complicatie van ptose van de oogleden dienen de volgende stappen te worden gevolgd:

- Vermijd injectie in de nabijheid van de m. levator palpebrae superioris, met name bij patiënten met grotere wenkbrauwdepressorcomplexen.
- Injecties in de laterale corrugator dienen ten minste 1 cm boven de supraorbitale botrand gegeven te worden.
- Zorg ervoor dat het geïnjecteerde volume/de geïnjecteerde dosis juist is en waar mogelijk tot een minimum wordt beperkt.

Te volgen procedure voor een veilige verwijdering van gebruikte injectieflacons, injectiespuiten en materialen:

Onmiddellijk na gebruik moet ongebruikte gereconstitueerde NUCEIVA-oplossing voor injectie in de injectieflacon en/of injectiespuit vóór verwijdering worden geïnactiveerd met 2 ml verdunde natriumhypochlorietoplossing van 0,5% of 1% beschikbaar chloor. Na inactivering overeenkomstig lokale voorschriften vernietigen.

Gebruikte injectieflacons, injectiespuiten en materialen mogen niet worden gelegeerd en moeten in geschikte containers worden verwijderd en worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Aanbevelingen in geval van een ongeval bij hantering van botulinetoxine:

In geval van een ongeval bij de hantering van het geneesmiddel, in vacuümgedroogde vorm of gereconstitueerd, moeten onmiddellijk de hieronder beschreven passende maatregelen worden genomen.

- De toxine is zeer gevoelig voor warmte en bepaalde chemische stoffen.
- Gemorst product moet worden opgeveegd: met een absorberend materiaal dat in een oplossing van natriumhypochloriet (javeloplossing) is gedrenkt in geval van het vacuümgedroogde product of met een droog absorberend materiaal in geval van het gereconstitueerde product.
- Verontreinigde oppervlakken moeten worden gereinigd met absorberend materiaal dat in een oplossing van natriumhypochloriet is gedrenkt (javeloplossing), en vervolgens worden gedroogd.
- Als een injectieflacon breekt, moeten de stukken glas voorzichtig worden verzameld en moet het product worden opgeveegd zoals hierboven vermeld. Let op dat u zich daarbij niet in de huid snijdt.
- Als het product spat, wassen met een oplossing van natriumhypochloriet en vervolgens grondig met veel water spoelen.
- Wanneer er spatten in de ogen terechtkomen, moeten de ogen grondig worden gespoeld met veel water of met een oogwasoplossing.
- Als degene die de injectie toedient zichzelf verwondt (zichzelf snijdt of prikt), ga dan als hierboven te werk en neem de nodige medische stappen naargelang van de geïnjecteerde dosis.

Deze instructies voor gebruik, hantering en verwijdering moeten strikt worden gevolgd.