

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO



Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver a secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

NUCEIVA 50 unidades, pó para solução injetável
NUCEIVA 100 unidades, pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 50 unidades de toxina botulínica de tipo A produzida por *Clostridium botulinum*.

Cada frasco para injetáveis contém 100 unidades de toxina botulínica de tipo A produzida por *Clostridium botulinum*.

Após reconstituição, cada 0,1 ml de solução contém 4 unidades.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NUCEIVA está indicado para a melhoria temporária do aspeto das linhas verticais moderadas a graves entre as sobrancelhas, observadas com a testa franzida ao máximo (linhas glabellares), quando a gravidade destas linhas faciais tem um impacto psicológico importante em adultos com menos de 65 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

NUCEIVA só deve ser administrado por médicos com qualificações e experiência adequada no tratamento das linhas glabellares e na utilização do equipamento necessário.

Posologia

A injeção recomendada por local do músculo é de 4 U/0,1 ml. Cinco locais de injeção (ver a Figura 1): 2 injeções em cada músculo corrugador (aspeto medial inferior e medial superior) e 1 injeção no músculo prócero para uma dose total de 20 unidades.

As unidades de toxina botulínica de NUCEIVA não são intermutáveis com as de outras preparações. As doses recomendadas são diferentes das outras preparações de toxina botulínica.

Na ausência de reações adversas durante o tratamento inicial, pode realizar-se uma aplicação adicional com um intervalo mínimo de 3 meses entre o tratamento inicial e o tratamento repetido.

Em caso de insucesso do tratamento (ausência de melhoria visível das linhas glabellares com a testa franzida ao máximo) um mês após a primeira aplicação do tratamento, podem ser consideradas as seguintes abordagens:

- Determinação das causas do insucesso, por exemplo técnica de injeção inadequada, músculos incorretos injetados e formação de anticorpos neutralizantes da toxina botulínica.
- Reavaliação da adequação do tratamento com toxina botulínica do tipo A.

A eficácia e a segurança de injeções repetidas para além dos 12 meses não foram avaliadas.

Doentes idosos

Existem dados clínicos limitados com NUCEIVA em doentes com mais de 65 anos de idade (ver a secção 5.1). A utilização de NUCEIVA não é recomendada em doentes com idade superior a 65 anos.

Não é necessário um ajuste específico da dose nos idosos.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de NUCEIVA na população pediátrica.

Modo de administração

Via intramuscular.

Uma vez reconstituído, NUCEIVA só deve ser utilizado no tratamento de um único doente, numa única sessão.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Para instruções de utilização, precauções antes de manusear ou administrar o medicamento, manuseamento e eliminação dos frascos para injetáveis, ver a secção 6.6.

Devem ser tomadas precauções para garantir que NUCEIVA não é injetado num vaso sanguíneo quando é injetado nas linhas verticais entre as sobrancelhas observadas com a testa franzida ao máximo (também conhecidas como linhas glabellares) (ver a secção 4.4).

Deve evitar-se a manipulação física (como a fricção) do local de injeção no período imediatamente após a administração.

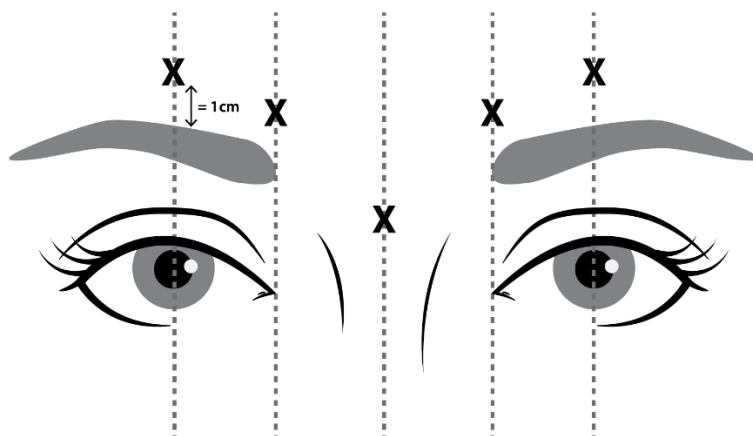
Instruções de administração para linhas glabellares observadas com a testa franzida ao máximo

NUCEIVA reconstituído (50 unidades/1,25 ml; 100 unidades/2,5 ml) é injetado utilizando uma agulha estéril de calibre 30 Gauge.

Para reduzir a complicação de ptose da pálpebra, devem ser tomadas as seguintes medidas:

- Devem ser administradas duas injeções em cada músculo corrugador (aspeto medial inferior e medial superior) e uma injeção no músculo prócero para uma dose total de 20 unidades.
- Deve evitar-se a injeção próxima do músculo elevador da pálpebra superior, particularmente em doentes com complexos depressores da sobrancelha maiores.
- As injeções no músculo corrugador lateral devem ser efetuadas pelo menos 1 cm acima da crista supraorbital.

Figura 1: Pontos de injeção



4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doenças generalizadas da atividade muscular (por exemplo, miastenia grave ou síndrome de Lambert-Eaton)

Infeção ou inflamação nos locais de injeção propostos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A anatomia e os pontos de referência anatómicos dos músculos prócero e corrugador do supercílio e as estruturas vasculares e nervosas circundantes na região glabellar devem ser compreendidas antes da administração de NUCEIVA. Deve evitar-se a injeção em estruturas anatómicas vulneráveis, tais como nervos e vasos sanguíneos.

Foram associados à injeção dor localizada, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensação dolorosa, tumefação/edema, eritema, infeção localizada, hemorragia e/ou equimose. A dor relacionada com a agulha e/ou a ansiedade resultaram em respostas vasovagais, incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope.

Devem ser tomadas precauções quando o músculo-alvo apresenta fraqueza ou atrofia pronunciada.

Deve ter-se cuidado para garantir que NUCEIVA não é injetado num vaso sanguíneo quando é injetado nas linhas glabulares observadas com a testa franzida ao máximo (ver a secção 4.2).

Existe um risco de ptose da pálpebra após o tratamento (ver a secção 4.2).

Devem ser tomadas precauções se tiverem ocorrido complicações em resultado de injeções anteriores de toxina botulínica.

Distúrbios hemorrágicos

Deve ser tomada precaução quando NUCEIVA é utilizado em doentes com doenças hemorrágicas, uma vez que a injeção pode provocar equimoses.

Difusão local e distante do efeito da toxina

Foram notificados casos raros de reações adversas possivelmente relacionadas com a difusão da toxina para locais distantes do local de administração da toxina botulínica (ver a secção 4.8). As dificuldades

de deglutição e respiração são graves e podem ser fatais. A injeção de NUCEIVA não é recomendada em doentes com antecedentes de disfagia e aspiração.

Os doentes ou prestadores de cuidados devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata caso surjam problemas a nível da deglutição, da fala ou da respiração.

Perturbações neuromusculares preexistentes

Os doentes com perturbações neuromusculares não reconhecidas podem apresentar um risco acrescido de efeitos sistémicos clinicamente significativos, incluindo disfagia grave e compromisso respiratório, resultantes de doses típicas de toxina botulínica do tipo A. Em alguns destes casos, a disfagia durou vários meses e exigiu a colocação de uma sonda nasogástrica (ver a secção 4.3).

Deve também ser tomada precaução quando a toxina botulínica do tipo A é utilizada no tratamento de doentes com esclerose lateral amiotrófica ou com perturbações neuromusculares periféricas.

Reações de hipersensibilidade

Muito raramente, pode ocorrer uma reação anafilática após a injeção de toxina botulínica. Por conseguinte, é necessário que esteja disponível epinefrina (adrenalina) ou quaisquer outras medidas antianafiláticas.

Formação de anticorpos

Podem desenvolver-se anticorpos contra a toxina botulínica do tipo A durante o tratamento com a mesma. Alguns dos anticorpos formados são neutralizantes, o que pode levar ao insucesso do tratamento com toxina botulínica do tipo A.

É obrigatório que NUCEIVA seja utilizado apenas para o tratamento de um único doente, numa única sessão.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Teoricamente, o efeito da toxina botulínica pode ser potenciado por antibióticos aminoglicosídeos, espectinomicina ou outros medicamentos que interferem com a transmissão neuromuscular (por exemplo, bloqueadores neuromusculares).

Desconhece-se o efeito da administração de diferentes serótipos de neurotoxina botulínica ao mesmo tempo ou com um intervalo de vários meses. A fraqueza neuromuscular excessiva pode ser exacerbada pela nova administração de toxina botulínica antes da resolução dos efeitos de uma toxina botulínica anteriormente administrada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de toxina botulínica do tipo A em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver a secção 5.3). NUCEIVA não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Não existe informação sobre a possibilidade de NUCEIVA ser excretado no leite materno humano. NUCEIVA não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Desconhece-se o efeito de NUCEIVA na fertilidade humana. No entanto, foi demonstrado que outra toxina botulínica do tipo A reduz a fertilidade de animais machos e fêmeas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de NUCEIVA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Existe um risco potencial de astenia, fraqueza muscular, tonturas e perturbações visuais, que podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis graves que podem ocorrer após o tratamento com NUCEIVA incluem ptose da pálpebra, resposta imunitária, difusão da toxina para locais distantes, desenvolvimento ou exacerbação de uma perturbação neuromuscular, e reações de hipersensibilidade. Os efeitos adversos mais frequentemente notificados durante o tratamento são cefaleia, que ocorre em 9 % dos doentes, seguida de ptose da pálpebra, que ocorre em 1 % dos doentes.

Tabela de reações adversas

Tabela 1. As reações adversas relacionadas com NUCEIVA são classificadas por classe de sistema de órgãos e frequências, definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$).

Classes de sistemas de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Infeções e infestações	Infeção do trato respiratório superior	Raras
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Raras
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequentes
	Tonturas, enxaqueca, perturbações do tónus muscular, perturbações da fala	Pouco frequentes
	Disestesia, desconforto na cabeça, hipoestesia, parestesia, perturbações sensoriais	Raras
Afeções oculares	Ptose da pálpebra	Frequentes
	Astenia, blefarospasmo, ptose das sobrancelhas, edema das pálpebras, tumefação ocular, visão turva	Pouco frequentes

	Diplopia, olho seco, alterações sensoriais das pálpebras	Raras
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Raras
Vasculopatias	Rubor	Raras
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe	Raras
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Raras
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Pouco frequentes
	Quisto cutâneo, eritema, reação de fotossensibilidade, reacção cutânea, taponamento	Raras
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço	Raras
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Equimoses no local de aplicação, sintomas gripais, hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, tumefação no local de injeção	Frequentes
	Local de injeção: eritema, parestesia no local de injeção, prurido no local de injeção, dor, sensibilidade	Raras
Exames complementares de diagnóstico	Teste de pressão intraocular	Raras
Lesões, intoxicações e complicações relacionadas com o procedimento	Equimose	Pouco frequentes
	Tumefação pós-procedimento, cefaleia pós-procedimento	Raras

Nota: dos 1659 indivíduos tratados com NUCEIVA, ocorreram acontecimentos raros em apenas 1 indivíduo. Ocorreram acontecimentos pouco frequentes em 2 a 7 indivíduos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações adversas relacionadas com a aplicação

Os efeitos indesejáveis relacionados com a aplicação que foram notificados após a administração de NUCEIVA são acontecimentos pouco frequentes individualmente, frequentes quando em associação. Estes incluem equimoses no local de aplicação e de injeção, dor no local de injeção e tumefação no local de injeção. Os acontecimentos raramente notificados no local de injeção incluem eritema, parestesia, prurido, dor e sensibilidade.

Efeitos indesejáveis da classe de substâncias «toxina botulínica do tipo A»

Atrofia muscular

Prevê-se a ocorrência de atrofia muscular após tratamento repetido com toxina botulínica, secundária à paralisia flácida dos músculos tratados.

Difusão da toxina

Foram notificadas muito raramente reações adversas possivelmente relacionadas com a difusão da toxina botulínica para locais distantes do local de administração (por exemplo, fraqueza muscular, dificuldades respiratórias, disfagia ou obstipação) (ver a secção 4.4).

Reações de hipersensibilidade

Muito raramente, pode ocorrer uma reação anafilática após a injeção de toxina botulínica. Por conseguinte, é necessário que esteja disponível epinefrina (adrenalina) ou quaisquer outras medidas antianafiláticas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Sintomas de sobredosagem

Os sinais de sobredosagem podem não ser visíveis imediatamente após a injeção. Caso ocorra injeção ou ingestão acidental, o doente deve ser monitorizado clinicamente durante vários dias quanto a sinais e sintomas de fraqueza geral ou paralisia muscular. Deve considerar-se o internamento hospitalar dos doentes que apresentem sintomas de intoxicação por toxina botulínica do tipo A (fraqueza generalizada, ptose, diplopia, alterações da deglutição e da fala ou paresia dos músculos respiratórios).

Uma posologia demasiado frequente ou excessiva pode aumentar o risco de formação de anticorpos. A formação de anticorpos pode levar ao insucesso do tratamento.

A sobredosagem de NUCEIVA depende da dose, do local de injeção e das propriedades dos tecidos subjacentes. Não foram observados casos de toxicidade sistémica resultantes de injeção acidental de toxina botulínica do tipo A. As doses excessivas podem produzir paralisia neuromuscular generalizada e profunda, local ou distante. Não foram notificados casos de ingestão de toxina botulínica do tipo A.

Tratamento da sobredosagem

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado clinicamente quanto a sintomas de fraqueza muscular excessiva ou paralisia muscular. Se necessário, deve ser iniciado tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Relaxantes musculares, outros relaxantes musculares, agentes de ação periférica, código ATC: M03AX01.

Mecanismo de ação

A toxina botulínica do tipo A (neurotoxina de *Clostridium botulinum*) bloqueia a liberação periférica da acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos pré-sinápticos por meio da clivagem da SNAP-25, uma proteína essencial para a ligação e a liberação bem-sucedidas da acetilcolina das vesículas localizadas dentro das terminações nervosas, conduzindo assim à desnervação do músculo e a uma paralisia flácida.

Após a injeção, verifica-se uma ligação inicial rápida de alta afinidade da toxina aos recetores específicos da superfície das células. Segue-se depois a transferência da toxina através da membrana plasmática por endocitose media da pelos recetores. Por último, a toxina é libertada no citosol com inibição progressiva da liberação da acetilcolina. Os sinais clínicos manifestam-se ao fim de 2 a 3 dias, verificando-se o efeito máximo num prazo de 4 semanas após a injeção.

A recuperação após a injeção intramuscular verifica-se normalmente num prazo de 12 semanas após a injeção, à medida que as terminações nervosas crescem e se tornam a ligar às placas terminais.

Eficácia e segurança clínicas

Linhas glabellares

No estudo clínico europeu/canadiano, foram incluídos 540 doentes com linhas glabellares moderadas a graves, observadas com a testa franzida ao máximo, que consideravam que as suas linhas glabellares tinham um impacto psicológico importante (ao nível do humor, da ansiedade ou de sintomas depressivos).

As injeções de NUCEIVA reduziram significativamente a gravidade das linhas glabellares, com a testa franzida ao máximo, em 1 ponto ou mais durante até 139 dias, conforme medido por avaliação, realizada pelos investigadores, da gravidade das linhas glabellares com a testa franzida ao máximo.

Tabela 2. Parâmetro primário de eficácia – Pontuação de 0 (nenhuma) ou 1 (ligeira) na escala de linhas glabellares no Dia 30, segundo avaliação realizada pelos investigadores na contração máxima, população PP

Respondedores para o parâmetro primário de eficácia	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Diferença absoluta		
				BOTOX vs. placebo	NUCEIVA vs. placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Número	2/48	202/244	205/235			
Percentagem (% IC)	4,2 % (0,0, 9,8)	82,8 % (78,1, 87,5)	87,2 % (83, 91,5)	78,6 % (66,5, 85,5)	83,1 % (70,3, 89,4)	4,4 % (-1,9, 10,8)
Valor p				<0,001	<0,001	

Escala de linhas glabellares (GLS); 0 = nenhuma linha, 1 = ligeira, 2 = moderada, 3 = grave

Dois dias após a injeção, 12,2 % (6/49) dos doentes tratados com placebo, 57 % (139/244) dos doentes tratados com Botox e 54,2 % (130/240) dos doentes tratados com NUCEIVA foram considerados como respondedores ao tratamento pelos investigadores (nenhuma gravidade ou gravidade ligeira com a testa franzida ao máximo).

Tabela 3. Parâmetro exploratório de eficácia – Pontuação de 0 (nenhuma) ou 1 (ligeira) na escala de linhas glabellares no Dia 30, segundo avaliação realizada pelos investigadores na contração máxima para indivíduos tratados com NUCEIVA, por pontuação basal na GLS na contração máxima, população ITT

Pontuação basal na GLS na contração máxima	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 no Dia 30 na contração máxima	GLS = 1 no Dia 30 na contração máxima
2 (moderada)		
Número	35/62	25/62
Porcentagem	56,5 %	40,3 %
3 (grave)		
Número	41/179	108/179
Porcentagem	22,9 %	60,3 %

Escala de linhas glabellares (GLS); 0 = nenhuma linha, 1 = ligeira, 2 = moderada, 3 = grave. Os denominadores baseiam-se no número de indivíduos com a gravidade basal especificada na contração máxima que tinham pontuações na GLS basais e no Dia 30, na contração máxima, segundo avaliação realizada pelos investigadores

Tabela 4. Parâmetro exploratório de eficácia – Pontuação de 0 (nenhuma) ou 1 (ligeira) na escala de linhas glabellares no Dia 30, segundo avaliação realizada pelos investigadores na contração máxima para indivíduos tratados com NUCEIVA, por categorias basais na GLS em repouso, população ITT

Categoria basal na GLS em repouso	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 no Dia 30 na contração máxima	GLS = 1 no Dia 30 na contração máxima
≤1 (ou seja, nenhuma ou ligeira)		
Número	61/103	40/103
Porcentagem	59,2 %	38,8 %
>1 (ou seja, moderada ou grave)		
Número	15/138	93/138
Porcentagem	10,9 %	67,4 %

Escala de linhas glabellares (GLS); 0 = nenhuma linha, 1 = ligeira, 2 = moderada, 3 = grave. Os denominadores baseiam-se no número de indivíduos com a gravidade basal especificada em repouso que tinham também pontuações na GLS basais e no Dia 30, na contração máxima, segundo avaliação realizada pelos investigadores

As injeções de NUCEIVA também reduziram a gravidade das linhas glabellares em repouso (parâmetro exploratório).

Tabela 5. Parâmetro exploratório de eficácia – Pontuação na escala de linhas glabellares com uma melhoria ≥ 2 pontos no Dia 30, segundo avaliação realizada pelos investigadores em repouso, população PP

Respondedores para o parâmetro exploratório de eficácia	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Diferença absoluta		
				BOTOX vs. placebo	NUCEIVA vs. placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Número	0/27	36/149	32/133			
Percentagem	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %
(% IC)	(0,0, 12,8)	(17,5, 31,8)	(17,1, 32,2)	(11,4, 32,3)	(11,3, 32,4)	(-10,1, 9,9)
Valor p				0,003	0,003	0,984

Existem dados clínicos de fase 3 limitados com NUCEIVA em doentes com mais de 65 anos de idade.

A duração da resposta no estudo de fase 3 foi de 139 dias, com base numa melhoria de 1 ponto na GLS.

No total, 922 doentes participaram em dois estudos abertos, não controlados, com duração de 1 ano e, ao longo destes estudos, o doente médio recebeu 3 tratamentos.

O impacto psicológico das linhas glabellares foi confirmado no início do estudo e, embora não tenha sido possível demonstrar um efeito benéfico sobre o bem-estar psicológico, foram demonstrados efeitos significativos nos resultados notificados pelos doentes em comparação com placebo. Além disso, os efeitos de NUCEIVA no bem-estar psicológico e nos resultados notificados pelos doentes foram comparáveis aos de BOTOX, o controlo ativo usado no estudo principal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

NUCEIVA não foi detetado no sangue periférico após injeção intramuscular na dose recomendada.

Devido à natureza deste medicamento, não foram realizados estudos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação (ADME) da substância ativa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade aguda e de dose repetida.

Toxicidade reprodutiva

O potencial impacto de NUCEIVA na fertilidade não foi investigado em animais. Em ratos fêmeas gestantes, as injeções intramusculares diárias de 0,5, 1 ou 4 unidades/kg durante o período de organogénese (dos dias 6 a 16 de gestação) não induziram efeitos toxicológicos significativos relacionados com o produto em estudo nas mães nem no desenvolvimento embrionário e fetal. Não foram avaliados os efeitos no desenvolvimento peri-/pós-natal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina humana

Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

50 unidades
30 meses

100 unidades
30 meses

Solução reconstituída

Foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização por 72 horas a 2–8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas a 2–8 °C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (vidro do Tipo I) com uma rolha (borracha de clorobutilo) e um selo (alumínio).

Nuceiva 100 U:
Embalagem: um frasco para injetáveis.

Nuceiva 50 U:
Embalagem: um frasco para injetáveis.
Embalagem com 4 (4 x 1) frascos para injetáveis.
Embalagem com 10 (10 x 1) frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A reconstituição deve ser efetuada de acordo com os princípios de técnica asséptica. NUCEIVA é reconstituído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). De acordo com a tabela de diluição abaixo, a quantidade de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) é aspirada para uma seringa de modo a obter uma solução reconstituída numa concentração de 4 unidades/0,1 ml.

	Frasco para injetáveis de 50 unidades	Frasco para injetáveis de 100 unidades
Quantidade de solvente adicionado (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9 %])	1,25 ml	2,5 ml
Dose resultante (unidades por 0,1 ml)	4 unidades	4 unidades

A parte central da tampa de borracha deve ser limpa com álcool.

A solução é preparada injetando lentamente o solvente no frasco para injetáveis com uma agulha através da rolha de borracha e rodando suavemente o frasco para injetáveis, evitando a formação de bolhas. O frasco para injetáveis tem de ser descartado se o vácuo não puxar o solvente para dentro do mesmo. Uma vez reconstituída, a solução deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Só deverá ser utilizada uma solução límpida e incolor, sem partículas.

NUCEIVA reconstituído (50 unidades/1,25 ml; 100 unidades/2,5 ml) é injetado utilizando uma agulha estéril de calibre 30 Gauge. São administradas quatro unidades (4 U/0,1 ml) em cada um dos 5 locais de injeção (ver a Figura 1): 2 injeções em cada músculo corrugador (aspeto medial inferior e medial superior) e 1 injeção no músculo prócero para uma dose total de 20 unidades.

É obrigatório que NUCEIVA seja utilizado apenas para o tratamento de um único doente, numa única sessão.

Procedimento a seguir para uma eliminação segura dos frascos para injetáveis, das seringas e dos materiais utilizados:

Imediatamente após a utilização, e antes da eliminação, a solução de NUCEIVA reconstituída não utilizada no frasco para injetáveis e/ou na seringa deve ser inativada, com 2 ml de solução de hipoclorito de sódio diluída a 0,5 % ou 1 % (solução de Javel), e deve ser descartada de acordo com as exigências locais.

Os frascos para injetáveis, as seringas e os materiais usados não devem ser esvaziados e devem ser colocados em recipientes apropriados e descartados como resíduos médicos de risco biológico de acordo com as exigências locais.

Recomendações em caso de acidente durante o manuseamento da toxina botulínica:

Em caso de acidente durante o manuseamento do produto, quer no estado seco por vácuo quer reconstituído, devem ser imediatamente iniciadas as medidas apropriadas a seguir descritas.

- A toxina é muito sensível ao calor e a certos agentes químicos.
- Qualquer derrame deve ser limpo: com um material absorvente embebido numa solução de hipoclorito de sódio (solução de Javel), no caso do produto seco por vácuo, ou com um material absorvente seco, no caso do produto reconstituído.
- As superfícies contaminadas devem ser limpas com um material absorvente embebido numa solução de hipoclorito de sódio (solução de Javel) e depois secas.
- Se um frasco para injetáveis se quebrar, recolha cuidadosamente os pedaços de vidro e limpe o produto conforme acima indicado, evitando cortes na pele.
- Se salpicar na pele, lave com uma solução de hipoclorito de sódio e, em seguida, enxague muito bem com água abundante.

- Se salpicar nos olhos, enxague muito bem os olhos com água abundante ou com uma solução de lavagem ocular.

Se a pessoa que aplica a injeção se ferir (cortes, injeção inadvertida), siga o procedimento acima descrito e tome as medidas médicas adequadas.

Estas instruções de utilização, manuseamento e eliminação devem ser rigorosamente seguidas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de setembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Daewoong Pharmaceutical Co. Limited
35-14 Jeyakgongdan 4-gil
Hyangnam-eup
Hwaseong-si
Gyeonggi-do
18623
COREIA, REPÚBLICA DA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
PAÍSES BAIXOS

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver o anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente em resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou em resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Introdução de um método <i>in vitro</i> como substituição do ensaio de potência do produto acabado Nuceiva.	dezembro de 2022

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM/50 unidades****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NUCEIVA 50 unidades pó para solução injetável
toxina botulínica do tipo A

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 unidades de toxina botulínica do tipo A
Após reconstituição, cada 0,1 ml de solução contém 4 unidades
As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis entre produtos

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina humana, cloreto de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular
Utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1364/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS/50 unidades

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

NUCEIVA 50 unidades pó para solução injetável
toxina botulínica do tipo A
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 unidades

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM/50 unidades - Caixa exterior de embalagens múltiplas (com Bluebox)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NUCEIVA 50 unidades pó para solução injetável
toxina botulínica do tipo A

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 unidades de toxina botulínica do tipo A
Após reconstituição, cada 0,1 ml de solução contém 4 unidades
As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis entre produtos

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina humana, cloreto de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
4 (4 x 1) frascos para injetáveis
10 (10 x 1 embalagens de 1) frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular
Utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM/50 unidades - Caixa intermédia de embalagens múltiplas (sem Bluebox)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NUCEIVA 50 unidades pó para solução injetável
toxina botulínica do tipo A

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 unidades de toxina botulínica do tipo A
Após reconstituição, cada 0,1 ml de solução contém 4 unidades
As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis entre produtos

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina humana, cloreto de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
4 (4 x 1) frascos para injetáveis
10 (10 x 1 embalagens de 1) frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular
Utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

1 frasco para injetáveis. Parte de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS/50 unidades

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

NUCEIVA 50 unidades pó para solução injetável
toxina botulínica do tipo A
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 unidades

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM/100 unidades

1. NOME DO MEDICAMENTO

NUCEIVA 100 unidades pó para solução injetável
toxina botulínica do tipo A

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 unidades de toxina botulínica do tipo A
Após reconstituição, cada 0,1 ml de solução contém 4 unidades
As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis entre produtos

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina humana, cloreto de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular
Utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1364/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS/100 unidades

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

NUCEIVA 100 unidades pó para solução injetável
toxina botulínica do tipo A
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 unidades

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

NUCEIVA 50 unidades pó para solução injetável toxina botulínica do tipo A

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança. Pode ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que possa ter. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é NUCEIVA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de NUCEIVA ser utilizado
3. Como utilizar NUCEIVA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar NUCEIVA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NUCEIVA e para que é utilizado

NUCEIVA contém a substância ativa toxina botulínica do tipo A. Esta substância impede que os músculos se contraiam, levando a uma paralisia temporária, e funciona bloqueando os impulsos nervosos para os músculos em que foi injetada.

NUCEIVA é utilizado para a melhoria temporária do aspeto das linhas verticais entre as sobrancelhas. É utilizado em adultos com menos de 65 anos de idade, nos quais essas linhas faciais têm um impacto psicológico importante.

2. O que precisa de saber antes de NUCEIVA ser utilizado

NUCEIVA não deve ser utilizado:

- se tem alergia à toxina botulínica do tipo A ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem miastenia grave ou síndrome de Eaton-Lambert (doenças crónicas que afetam os músculos);
- se tem uma infeção ou inflamação nos locais de injeção propostos.

Advertências e precauções

Podem ocorrer muito raramente efeitos secundários possivelmente relacionados com a difusão da toxina botulínica a partir do local de injeção (por exemplo, fraqueza muscular, dificuldade em engolir ou entrada de comida ou líquidos nas vias respiratórias). Os doentes que recebam as doses recomendadas podem apresentar fraqueza muscular exagerada.

Visite imediatamente o seu médico se tiver dificuldade em engolir, falar ou respirar após o tratamento.

- Não se recomenda a utilização de NUCEIVA em doentes que tenham tido problemas em engolir (disfagia) e respirar.
- A administração de doses demasiado frequentes ou excessivas pode levar à formação de anticorpos. A formação de anticorpos pode impedir que a toxina botulínica do tipo A funcione, mesmo para outras utilizações. Para evitar que isto aconteça, deve existir um intervalo de, pelo menos, três meses entre as doses.
- Muito raramente, pode ocorrer uma reação alérgica após a injeção de toxina botulínica.
- Pode ocorrer queda da pálpebra após o tratamento.

Informe o seu médico se:

- teve problemas com injeções anteriores de toxina botulínica;
- não vê qualquer melhoria significativa das suas linhas um mês após a primeira aplicação do tratamento;
- sofre de determinadas doenças que afetam o seu sistema nervoso (tais como esclerose lateral amiotrófica ou neuropatia motora);
- tem inflamação no(s) local(is) de injeção proposto(s);
- os músculos a injetar estão fracos ou atrofiados;
- tem um distúrbio hemorrágico, uma vez que a injeção pode levar à formação de nódos negros.

Crianças e adolescentes

A utilização de NUCEIVA não é recomendada em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e NUCEIVA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A utilização de toxina botulínica não é recomendada em associação com antibióticos aminoglicosídeos, espectinomicina ou outros medicamentos que interfiram com os impulsos nervosos para o músculo.

Informe o seu médico se tiver sido recentemente injetado com um medicamento contendo toxina botulínica (a substância ativa de NUCEIVA), uma vez que isso pode aumentar excessivamente o efeito de NUCEIVA.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

A utilização de NUCEIVA não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

NUCEIVA não é recomendado em mulheres que estejam a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A fraqueza muscular, as tonturas e as perturbações visuais associadas a este medicamento podem tornar perigosa a condução ou utilização de máquinas. Não conduza nem utilize máquinas até que estes efeitos tenham desaparecido.

NUCEIVA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como utilizar NUCEIVA

As doses unitárias de NUCEIVA não são intermutáveis com as utilizadas para outras preparações de toxina botulínica.

NUCEIVA só deve ser injetado por médicos com qualificações e conhecimentos especializados adequados no tratamento de linhas glabellares observáveis com a testa franzida ao máximo.

A dose habitual de NUCEIVA é de 20 unidades. Ser-lhe-á injetado o volume recomendado de 0,1 mililitro (ml) (4 unidades) de NUCEIVA em cada um dos 5 locais de injeção.

A melhoria da gravidade das linhas entre as sobrancelhas ocorre geralmente alguns dias após o tratamento.

O intervalo entre os tratamentos será decidido pelo seu médico.

Como NUCEIVA é injetado

NUCEIVA é injetado nos seus músculos (por via intramuscular), diretamente na área afetada, acima e entre as sobrancelhas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em geral, os efeitos secundários ocorrem nos primeiros dias após a injeção e são temporários. A maioria dos efeitos secundários é de gravidade ligeira a moderada.

Se tiver dificuldade em respirar, engolir ou falar após receber NUCEIVA, contacte imediatamente o seu médico.

Se tiver urticária, inchaço, incluindo inchaço da face ou garganta, pieira, sensação de desmaio e falta de ar, contacte imediatamente o seu médico.

A possibilidade de ter um efeito secundário é descrita pelas seguintes categorias:

Frequentes (Podem afetar 1 em cada 10 pessoas)	Dor de cabeça, desequilíbrio muscular resultando em sobrancelhas elevadas ou assimétricas, queda da pálpebra, nódos negras no local de injeção
Pouco frequentes (Podem afetar 1 em cada 100 pessoas)	Perturbações sensoriais, desconforto da cabeça, olho seco, inchaço das pálpebras, inchaço dos olhos, espasmos musculares; local de injeção: vermelhidão, dor, formigueiro

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NUCEIVA

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Frasco para injetáveis antes da abertura

Não utilize NUCEIVA após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após VAL.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NUCEIVA

- A substância ativa é: 50 unidades de toxina botulínica do tipo A.
- Os outros componentes são albumina humana e cloreto de sódio.

Qual o aspeto de NUCEIVA e conteúdo da embalagem

NUCEIVA apresenta-se como um pó branco para solução injetável num frasco para injetáveis de vidro transparente.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis, ou 4 (4 x 1) frascos para injetáveis, ou 10 (10 x 1) frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

A INFORMAÇÃO QUE SE SEGUE DESTINA-SE APENAS AOS MÉDICOS E AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

As unidades de toxina botulínica não são intermutáveis de um produto para outro. As doses recomendadas em unidades são diferentes das outras preparações de toxina botulínica.

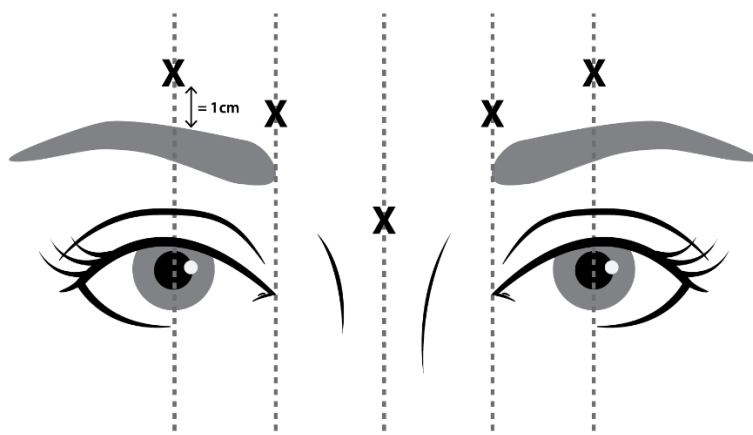
A reconstituição deve ser efetuada de acordo com as boas práticas clínicas, particularmente no que respeita à técnica assética. NUCEIVA é reconstituído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). São aspirados 1,25 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) para uma seringa de modo a obter uma solução injetável reconstituída numa concentração de 4 unidades/0,1 ml.

Quantidade de diluente adicionado ao frasco para injetáveis 50 unidades (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9 %])	Dose resultante (unidades por 0,1 ml)
1,25 ml	4.0 U

A parte central da tampa de borracha deve ser limpa com álcool. Injete lentamente o diluente no frasco para injetáveis com uma agulha através da rolha de borracha e rode suavemente o frasco para injetáveis, evitando a formação de bolhas. O frasco para injetáveis tem de ser descartado se o vácuo não puxar o diluente para dentro do mesmo. Uma vez reconstituída, a solução injetável deve ser inspecionada visualmente antes da utilização, para verificar se é uma solução límpida e incolor, isenta de partículas.

NUCEIVA reconstituído (50 unidades/1,25 ml) é injetado utilizando uma agulha estéril de calibre 30 Gauge. São administradas quatro unidades (4 U/0,1 ml) em cada um dos 5 locais de injeção (ver a Figura 1): 2 injeções em cada músculo corrugador (aspecto medial inferior e medial superior) e 1 injeção no músculo prócero para uma dose total de 20 unidades.

Figura 1: Pontos de injeção



Para reduzir a complicação de ptose da pálpebra, devem ser tomadas as seguintes medidas:

- Evite a injeção próxima do músculo elevador da pálpebra superior, particularmente em doentes com complexos depressores da sobrancelha maiores.
- As injeções no músculo corrugador lateral devem ser efetuadas pelo menos 1 cm acima da crista supraorbital.
- Certifique-se de que a dose ou o volume injetado é exato e, sempre que possível, limitado ao mínimo.

Procedimento a seguir para uma eliminação segura dos frascos para injetáveis, das seringas e dos materiais utilizados:

Imediatamente após a utilização, a solução injetável de NUCEIVA reconstituída não utilizada no frasco para injetáveis e/ou na seringa deve ser inativada, antes da eliminação, com 2 ml de solução de hipoclorito de sódio diluída a 0,5 % ou 1 % de cloro ativo. Após a inativação, elimine de acordo com as exigências locais.

Os frascos para injetáveis, as seringas e os materiais usados não devem ser esvaziados e devem ser colocados em recipientes apropriados e descartados de acordo com a regulamentação local.

Recomendações em caso de acidente durante o manuseamento da toxina botulínica:

Em caso de acidente durante o manuseamento do produto, quer no estado seco por vácuo quer reconstituído, devem ser imediatamente iniciadas as medidas apropriadas a seguir descritas.

- A toxina é muito sensível ao calor e a certos agentes químicos.
- Qualquer derrame deve ser limpo: com um material absorvente embebido numa solução de hipoclorito de sódio (solução de Javel), no caso do produto seco por vácuo, ou com um material absorvente seco, no caso do produto reconstituído.
- As superfícies contaminadas devem ser limpas com um material absorvente embebido numa solução de hipoclorito de sódio (solução de Javel) e depois secas.
- Se um frasco para injetáveis se quebrar, recolha cuidadosamente os pedaços de vidro e limpe o produto conforme acima indicado, evitando cortes na pele.
- Se salpicar na pele, lave com uma solução de hipoclorito de sódio e, em seguida, enxague muito bem com água abundante.
- Se salpicar nos olhos, enxague muito bem os olhos com água abundante ou com uma solução de lavagem ocular.
- Se a pessoa que aplica a injeção se ferir (cortes, injeção inadvertida), siga o procedimento acima descrito e tome as medidas médicas adequadas em função da dose injetada.

Estas instruções de utilização, manuseamento e eliminação devem ser rigorosamente seguidas.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

NUCEIVA 100 unidades pó para solução injetável toxina botulínica do tipo A

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança. Pode ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que possa ter. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é NUCEIVA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de NUCEIVA ser utilizado
3. Como utilizar NUCEIVA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar NUCEIVA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NUCEIVA e para que é utilizado

NUCEIVA contém a substância ativa toxina botulínica do tipo A. Esta substância impede que os músculos se contraiam, levando a uma paralisia temporária, e funciona bloqueando os impulsos nervosos para os músculos em que foi injetada.

NUCEIVA é utilizado para a melhoria temporária do aspeto das linhas verticais entre as sobrancelhas. É utilizado em adultos com menos de 65 anos de idade, nos quais essas linhas faciais têm um impacto psicológico importante.

2. O que precisa de saber antes de NUCEIVA ser utilizado

NUCEIVA não deve ser utilizado:

- se tem alergia à toxina botulínica do tipo A ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem miastenia grave ou síndrome de Eaton-Lambert (doenças crónicas que afetam os músculos);
- se tem uma infeção ou inflamação nos locais de injeção propostos.

Advertências e precauções

Podem ocorrer muito raramente efeitos secundários possivelmente relacionados com a difusão da toxina botulínica a partir do local de injeção (por exemplo, fraqueza muscular, dificuldade em engolir ou entrada de comida ou líquidos nas vias respiratórias). Os doentes que recebam as doses recomendadas podem apresentar fraqueza muscular exagerada.

Visite imediatamente o seu médico se tiver dificuldade em engolir, falar ou respirar após o tratamento.

- Não se recomenda a utilização de NUCEIVA em doentes que tenham tido problemas em engolir (disfagia) e respirar.
- A administração de doses demasiado frequentes ou excessivas pode levar à formação de anticorpos. A formação de anticorpos pode impedir que a toxina botulínica do tipo A funcione, mesmo para outras utilizações. Para evitar que isto aconteça, deve existir um intervalo de, pelo menos, três meses entre as doses.
- Muito raramente, pode ocorrer uma reação alérgica após a injeção de toxina botulínica.
- Pode ocorrer queda da pálpebra após o tratamento.

Informe o seu médico se:

- teve problemas com injeções anteriores de toxina botulínica;
- não vê qualquer melhoria significativa das suas linhas um mês após a primeira aplicação do tratamento;
- sofre de determinadas doenças que afetam o seu sistema nervoso (tais como esclerose lateral amiotrófica ou neuropatia motora);
- tem inflamação no(s) local(is) de injeção proposto(s);
- os músculos a injetar estão fracos ou atrofiados;
- tem um distúrbio hemorrágico, uma vez que a injeção pode levar à formação de nódos negros.

Crianças e adolescentes

A utilização de NUCEIVA não é recomendada em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e NUCEIVA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A utilização de toxina botulínica não é recomendada em associação com antibióticos aminoglicosídeos, espectinomicina ou outros medicamentos que interfiram com os impulsos nervosos para o músculo.

Informe o seu médico se tiver sido recentemente injetado com um medicamento contendo toxina botulínica (a substância ativa de NUCEIVA), uma vez que isso pode aumentar excessivamente o efeito de NUCEIVA.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

A utilização de NUCEIVA não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

NUCEIVA não é recomendado em mulheres que estejam a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A fraqueza muscular, as tonturas e as perturbações visuais associadas a este medicamento podem tornar perigosa a condução ou utilização de máquinas. Não conduza nem utilize máquinas até que estes efeitos tenham desaparecido.

NUCEIVA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como utilizar NUCEIVA

As doses unitárias de NUCEIVA não são intermutáveis com as utilizadas para outras preparações de toxina botulínica.

NUCEIVA só deve ser injetado por médicos com qualificações e conhecimentos especializados adequados no tratamento de linhas glabellares observáveis com a testa franzida ao máximo.

A dose habitual de NUCEIVA é de 20 unidades. Ser-lhe-á injetado o volume recomendado de 0,1 mililitro (ml) (4 unidades) de NUCEIVA em cada um dos 5 locais de injeção.

A melhoria da gravidade das linhas entre as sobrancelhas ocorre geralmente alguns dias após o tratamento.

O intervalo entre os tratamentos será decidido pelo seu médico.

Como NUCEIVA é injetado

NUCEIVA é injetado nos seus músculos (por via intramuscular), diretamente na área afetada, acima e entre as sobrancelhas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em geral, os efeitos secundários ocorrem nos primeiros dias após a injeção e são temporários. A maioria dos efeitos secundários é de gravidade ligeira a moderada.

Se tiver dificuldade em respirar, engolir ou falar após receber NUCEIVA, contacte imediatamente o seu médico.

Se tiver urticária, inchaço, incluindo inchaço da face ou garganta, pieira, sensação de desmaio e falta de ar, contacte imediatamente o seu médico.

A possibilidade de ter um efeito secundário é descrita pelas seguintes categorias:

Frequentes (Podem afetar 1 em cada 10 pessoas)	Dor de cabeça, desequilíbrio muscular resultando em sobrancelhas elevadas ou assimétricas, queda da pálpebra, nódos negras no local de injeção
Pouco frequentes (Podem afetar 1 em cada 100 pessoas)	Perturbações sensoriais, desconforto da cabeça, olho seco, inchaço das pálpebras, inchaço dos olhos, espasmos musculares; local de injeção: vermelhidão, dor, formigueiro

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NUCEIVA

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Frasco para injetáveis antes da abertura

Não utilize NUCEIVA após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após VAL.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NUCEIVA

- A substância ativa é: 100 unidades de toxina botulínica do tipo A.
- Os outros componentes são albumina humana e cloreto de sódio.

Qual o aspeto de NUCEIVA e conteúdo da embalagem

NUCEIVA apresenta-se como um pó branco para solução injetável num frasco para injetáveis de vidro transparente.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

A INFORMAÇÃO QUE SE SEGUE DESTINA-SE APENAS AOS MÉDICOS E AOS
PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

As unidades de toxina botulínica não são intermutáveis de um produto para outro. As doses recomendadas em unidades são diferentes das outras preparações de toxina botulínica.

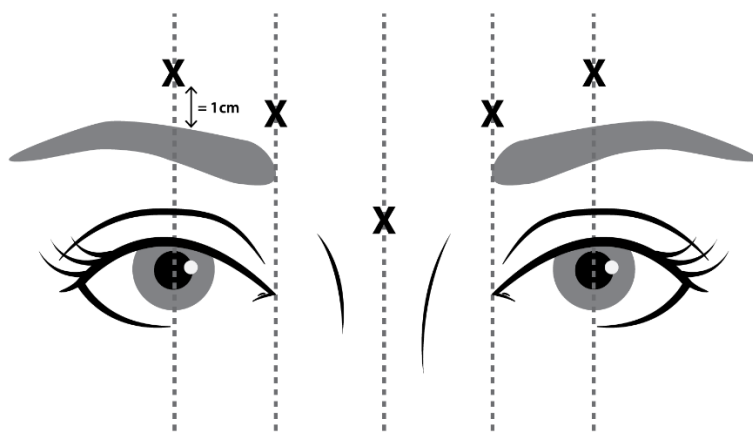
A reconstituição deve ser efetuada de acordo com as boas práticas clínicas, particularmente no que respeita à técnica asséptica. NUCEIVA é reconstituído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). São aspirados 2,5 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) para uma seringa de modo a obter uma solução injetável reconstituída numa concentração de 4 unidades/0,1 ml.

Quantidade de diluente adicionado ao frasco para injetáveis 100 unidades (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9 %])	Dose resultante (unidades por 0,1 ml)
2,5 ml	4 U

A parte central da tampa de borracha deve ser limpa com álcool. Injete lentamente o diluente no frasco para injetáveis com uma agulha através da rolha de borracha e rode suavemente o frasco para injetáveis, evitando a formação de bolhas. O frasco para injetáveis tem de ser descartado se o vácuo não puxar o diluente para dentro do mesmo. Uma vez reconstituída, a solução injetável deve ser inspecionada visualmente antes da utilização, para verificar se é uma solução límpida e incolor, isenta de partículas.

NUCEIVA reconstituído (100 unidades/2,5 ml) é injetado utilizando uma agulha estéril de calibre 30 Gauge. São administradas quatro unidades (4 U/0,1 ml) em cada um dos 5 locais de injeção (ver a Figura 1): 2 injeções em cada músculo corrugador (aspecto medial inferior e medial superior) e 1 injeção no músculo prócero para uma dose total de 20 unidades.

Figura 1: Pontos de injeção



Para reduzir a complicação de ptose da pálpebra, devem ser tomadas as seguintes medidas:

- Evite a injeção próxima do músculo elevador da pálpebra superior, particularmente em doentes com complexos depressores da sobrancelha maiores.
- As injeções no músculo corrugador lateral devem ser efetuadas pelo menos 1 cm acima da crista supraorbital.
- Certifique-se de que a dose ou o volume injetado é exato e, sempre que possível, limitado ao mínimo.

Procedimento a seguir para uma eliminação segura dos frascos para injetáveis, das seringas e dos materiais utilizados:

Imediatamente após a utilização, a solução injetável de NUCEIVA reconstituída não utilizada no frasco para injetáveis e/ou na seringa deve ser inativada, antes da eliminação, com 2 ml de solução de hipoclorito de sódio diluída a 0,5 % ou 1 % de cloro ativo. Após a inativação, elimine de acordo com as exigências locais.

Os frascos para injetáveis, as seringas e os materiais usados não devem ser esvaziados e devem ser colocados em recipientes apropriados e descartados de acordo com a regulamentação local.

Recomendações em caso de acidente durante o manuseamento da toxina botulínica:

Em caso de acidente durante o manuseamento do produto, quer no estado seco por vácuo quer reconstituído, devem ser imediatamente iniciadas as medidas apropriadas a seguir descritas.

- A toxina é muito sensível ao calor e a certos agentes químicos.
- Qualquer derrame deve ser limpo: com um material absorvente embebido numa solução de hipoclorito de sódio (solução de Javel), no caso do produto seco por vácuo, ou com um material absorvente seco, no caso do produto reconstituído.
- As superfícies contaminadas devem ser limpas com um material absorvente embebido numa solução de hipoclorito de sódio (solução de Javel) e depois secas.
- Se um frasco para injetáveis se quebrar, recolha cuidadosamente os pedaços de vidro e limpe o produto conforme acima indicado, evitando cortes na pele.
- Se salpicar na pele, lave com uma solução de hipoclorito de sódio e, em seguida, enxague muito bem com água abundante.
- Se salpicar nos olhos, enxague muito bem os olhos com água abundante ou com uma solução de lavagem ocular.
- Se a pessoa que aplica a injeção se ferir (cortes, injeção inadvertida), siga o procedimento acima descrito e tome as medidas médicas adequadas em função da dose injetada.

Estas instruções de utilização, manuseamento e eliminação devem ser rigorosamente seguidas.