

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**



Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NUCEIVA 50 de unități pulbere pentru soluție injectabilă  
NUCEIVA 100 de unități pulbere pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 50 de unități de toxină botulinică de tip A produsă pe *Clostridium botulinum*.  
Fiecare flacon conține 100 de unități de toxină botulinică de tip A produsă pe *Clostridium botulinum*.

După reconstituire, fiecare 0,1 ml de soluție conține 4 unități.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere de culoare albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

NUCEIVA este indicat pentru ameliorarea temporară a aspectului ridurilor verticale dintre sprâncene de la moderate la severe observate la momentul de încruntare maximă (riduri glabelare), atunci când severitatea ridurilor faciale menționate are un impact psihologic semnificativ la adulți cu vârsta sub 65 de ani.

### 4.2 Doze și mod de administrare

NUCEIVA se administrează numai de medici cu calificare adecvată și competență în tratamentul ridurilor glabelare și în utilizarea echipamentului necesar.

#### Doze

Recomandarea pentru injecție la nivelul unei zone musculare este de 4 U/0,1 ml. Cinci zone de injecție (vezi Figura 1): 2 injecții în fiecare mușchi corugator (median inferior și median superior) și 1 injecție în mușchiul procerus cu o doză totală de 20 de unități.

Nu există posibilitatea utilizării alternative a unităților de toxină botulinică recomandate pentru medicamente diferite. Dozele recomandate sunt diferite de alte preparate de tip toxină botulinică.

Dacă în timpul tratamentului inițial nu apar reacții adverse, se poate efectua un ciclu suplimentar la distanță de minimum 3 luni între tratamentul inițial și cel repetat.

În cazul unui eșec terapeutic (fără îmbunătățire vizibilă a ridurilor glabelare la momentul de încruntare maximă) la o lună după primul ciclu de tratament, se pot avea în vedere următoarele strategii:

- investigarea cauzelor eșecului, de exemplu, tehnică inadecvată de injectare, injectare la nivelul unor mușchi inadecvați și formarea de anticorpi de neutralizare antitoxina botulinică;
- reevaluarea oportunității tratamentului cu toxina botulinică de tip A.

Eficacitatea și siguranța repetării injectării pe o perioadă mai lungă de 12 luni nu au fost investigate.

#### *Vârstnici*

Datele clinice privind utilizarea NUCEIVA la pacienți cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate (vezi pct. 5.1). Nu se recomandă utilizarea NUCEIVA la pacienți cu vârsta peste 65 de ani.

Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei la pacienții vârstnici.

#### *Copii și adolescenți*

NUCEIVA nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

Administrare intramusculară.

După reconstituire, NUCEIVA se utilizează pentru a trata un singur pacient, în cadrul unei singure ședințe de tratament.

#### *Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Pentru instrucțiuni privind utilizarea, precauții înainte de manipularea sau administrarea medicamentului, manevrarea și eliminarea flacoanelor, vezi pct. 6.6.

Se recomandă precauție pentru a se asigura că, atunci când este injectat în ridurile verticale dintre sprâncene observate la momentul de încruntare maximă (numite și riduri glabelare), NUCEIVA nu este injectat într-un vas de sânge (vezi pct. 4.4).

Se va evita orice manevră fizică (cum este frecarea) la nivelul locului injectării imediat după administrare.

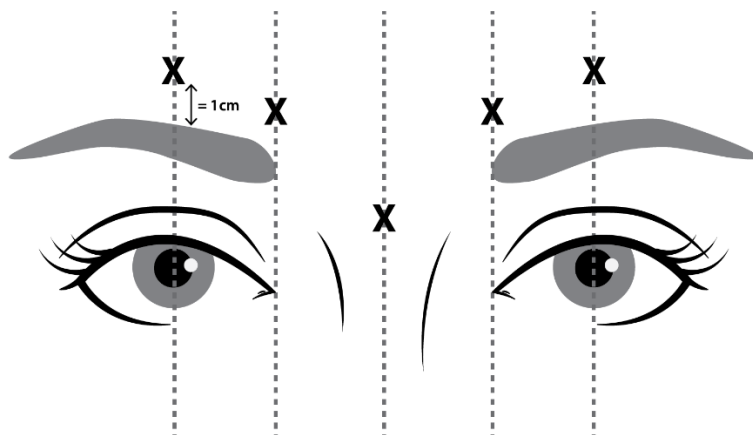
#### *Instrucțiuni de administrare pentru ridurile glabelare observate la momentul de încruntare maximă*

Soluția reconstituită de NUCEIVA (50 de unități/1,25 ml; 100 de unități/2,5 ml) se injectează folosind un ac steril cu calibrul de 30 G.

Pentru a reduce riscul de apariție a complicației de tip ptoză palpebrală se vor respecta următoarele etape:

- se administrează două injecții în fiecare mușchi corugator (median inferior și median superior) și o injecție în mușchiul procerus cu o doză totală de 20 de unități;
- se va evita injectarea în apropierea mușchiului ridicător al pleoapei superioare, în special la pacienții cu complex depresor supercilii mai mare;
- injecțiile la nivelul mușchiului corugator lateral trebuie efectuate la minimum 1 cm deasupra arcadei sprâncenoase.

**Figura 1 Puncte de injectare**



### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tulburări generalizate ale activității musculare (de exemplu, miastenia gravis sau sindrom Eaton Lambert)

Infecție sau inflamație la nivelul locurilor de injectare propuse.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Considerații generale

Anatomia și principalele repere anatomice corespunzătoare mușchilor procerus și corugator supercilii și structurilor vasculare și nervoase învecinate din regiunea glabulară trebuie înțelese înainte de administrarea NUCEIVA. Se va evita injectarea în structuri anatomice vulnerabile, cum sunt nervi și vase de sânge.

Durerea localizată, inflamația, parestezia, hipoestezia, sensibilitatea, tumefierea/edemul, eritemul, infecția localizată, sângerările și/sau echimozele au fost asociate cu injectarea. Durerea și/sau anxietatea asociată înțepării cu acul au determinat apariția unor reacții vaso-vagale, inclusiv hipotensiune arterială simptomatică tranzitorie și sincopă.

Se recomandă precauție atunci când mușchii vizați prezintă slăbiciune sau atrofie marcată.

Se recomandă precauție pentru a se asigura că, atunci când este injectat în ridurile glabulare observate la momentul de încruntare maximă, NUCEIVA nu este injectat într-un vas de sânge (vezi pct. 4.2).

Există riscul de ptoză palpebrală după tratament (vezi pct. 4.2).

Se recomandă precauție dacă, în urma injectărilor anterioare de toxină botulinică, au survenit complicații.

#### Tulburări hemoragice

Se recomandă precauție atunci când NUCEIVA este utilizat la pacienți cu tulburări hemoragice deoarece injectarea poate duce la apariția de echimoze.

#### Diseminarea localizată și la distanță a efectului toxinei

Reacții adverse posibil corelate cu diseminarea toxinei la distanță de locul administrării s-au raportat foarte rar în asociere cu toxina botulinică (vezi pct. 4.8). Dificultățile de deglutiție și respiratorii sunt

severe și pot duce la deces. Nu se recomandă injectarea de NUCEIVA la pacienți cu antecedente de disfagie și evenimente de tip aspirație.

Pacienții sau aparținătorii trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă apar tulburări de deglutiție, de vorbire sau de respirație.

#### Tulburări neuromusculare preexistente

Pacienții cu tulburări neuromusculare nedocumentate pot avea risc crescut de apariție a efectelor sistemice relevante din punct de vedere clinic, incluzând disfagie severă și detresă respiratorie asociată utilizării unor doze uzuale de toxină botulinică de tip A. În unele dintre aceste cazuri, disfagia a persistat câteva luni și a necesitat introducerea unei sonde gastrice (vezi pct. 4.3).

Se recomandă precauție și atunci când toxina botulinică de tip A este utilizată pentru a trata pacienți cu scleroză laterală amiotrofică sau cu tulburări neuromusculare periferice.

#### Reacții de hipersensibilitate

O reacție anafilactică poate surveni foarte rar după injectarea toxinei botulinice. Prin urmare, trebuie să fie la îndemână epinefrină (adrenalină) sau alte măsuri de gestionare a șocului anafilactic.

#### Sinteza de anticorpi

În timpul tratamentului cu toxina botulinică poate apărea sinteza de anticorpi antitoxină botulinică de tip A. Unii dintre anticorpii formați sunt neutralizanți, ceea ce poate provoca eșecul utilizării toxinei botulinice de tip A.

Este obligatoriu ca NUCEIVA să fie utilizat pentru tratamentul unui singur pacient în cadrul unei singure ședințe.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Teoretic, efectul toxinei botulinice poate fi potențat de antibiotice din clasa aminoglicozidelor, spectinomycină sau alte medicamente care interferează cu transmiterea neuromusculară (de exemplu, medicamente care provoacă blocare neuromusculară).

Nu se cunoaște efectul administrării unor serotipuri diferite de neurotoxină botulinică concomitent sau la interval de câteva luni. Slăbiciunea neuromusculară excesivă poate fi exacerbată de administrarea altei toxine botulinice înainte de remiterea efectelor unei toxine botulinice administrate anterior.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea toxinei botulinice de tip A la femeile gravide sunt inadecvate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). NUCEIVA nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă NUCEIVA se excretă în laptele uman. NUCEIVA nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

## Fertilitatea

Efectul NUCEIVA asupra fertilității la om nu este cunoscut. Cu toate acestea, s-a demonstrat că altă toxină botulinică de tip A afectează fertilitatea la animale de ambele sexe.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

NUCEIVA are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Există un risc potențial de astenie, slăbiciune musculară, amețeli și tulburări vizuale, care ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse severe care pot surveni în urma tratamentului cu NUCEIVA includ ptoză palpebrală, apariția unui răspuns imun, diseminarea la distanță a toxinei, apariția sau exacerbarea unei tulburări neuromusculare și reacții de hipersensibilitate. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului sunt cefalee, care survine la 9,0 % dintre pacienți, urmată de ptoză palpebrală, la 1,0 % dintre pacienți.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

**Tabelul 1** Reacțiile adverse asociate utilizării NUCEIVA sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, iar categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Termen preferat</b>	<b>Frecvență</b>
Infecții și infestări	Infecții de tract respirator superior	Rare
Tulburări psihice	Depresie	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeli, migrenă, tulburări de tonus muscular, tulburări de vorbire	Mai puțin frecvente
	Disestezie, senzație de disconfort la nivelul capului, hipoestezie, parestezie, tulburări senzoriale	Rare
Tulburări oculare	Ptoză palpebrală	Frecvente
	Astenie, blefarospasm, ptoza sprâncenei, edem palpebral, tumefierea ochiului, vedere încețoșată	Mai puțin frecvente
	Diplopie, uscăciune oculară, tulburare senzorială la nivel palpebral	Rare

Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Rare
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Mai puțin frecvente
	Chist cutanat, eritem, reacție de fotosensibilitate, leziune cutanată, contracție cutanată	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasm muscular, durere musculo-scheletică, mialgie, durere cervicală	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Echimoză la nivelul locului de administrare, stare gripală, echimoză la locul injectării, durere la locul injectării, tumefiere la locul injectării	Frecvente
	La locul injectării: eritem, parestezie la locul injectării, prurit la locul injectării, durere, sensibilitate	Rare
Investigații diagnostice	Testul presiunii intraoculare	Rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Contuzie	Mai puțin frecvente
	Tumefiere după efectuarea procedurii, cefalee asociată procedurii	Rare

**Observație:** Dintre cei 1 659 de subiecți la care s-a administrat NUCEIVA, evenimente rare au survenit la un singur subiect. Evenimente mai puțin frecvente au survenit la un număr de 2 - 7 subiecți.

#### Descrierea reacțiilor adverse selecționate

##### *Reacții adverse asociate modalității de administrare*

Reacțiile adverse asociate modalității de administrare raportate după administrarea NUCEIVA sunt evenimente mai puțin frecvente, dacă sunt considerate individual, și frecvente, atunci când sunt

cumulate. Printre acestea se numără echimoză la nivelul locului de administrare și injectare, durere la locul injectării și tumefiere la locul injectării. Printre evenimentele cu frecvență rară care survin la locul injectării raportate se numără eritem, parestezii, prurit, durere și sensibilitate.

#### *Reacții adverse asociate clasei de substanțe toxină botulinică de tip A*

##### *Atrofie musculară*

Este de așteptat să apară atrofie musculară după tratament repetat cu toxină botulinică, consecutivă paraliziei flasce la nivelul mușchilor tratați.

##### *Diseminarea toxinei*

Reacții adverse posibil corelate cu diseminarea toxinei la distanță de locul administrării s-au raportat foarte rar în asociere cu toxina botulinică (de exemplu, slăbiciune musculară, dificultăți de respirație, disfagie sau constipație) (vezi pct. 4.4).

##### *Reacții de hipersensibilitate*

O reacție anafilactică poate surveni foarte rar după injectarea toxinei botulinice. Prin urmare, trebuie să fie la îndemână epinefrină (adrenalină) sau alte măsuri de gestionare a șocului anafilactic.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

### Simptomele supradozajului

Este posibil ca semnele de supradozaj să nu apară imediat post-injectare. În cazul în care se produce accidental injectarea sau ingestia, pacientul trebuie monitorizat din punct de vedere medical timp de câteva zile pentru depistarea semnelor și simptomelor de slăbiciune generală sau paralizie musculară. Internarea trebuie avută în vedere la pacienții care se prezintă cu simptome de toxiinfecție cu toxină botulinică de tip A (slăbiciune generalizată, ptoză, diplopie, tulburări de deglutiție și vorbire sau pareză a musculaturii respiratorii).

Administrarea prea frecventă sau a unor doze prea mari poate amplifica riscul de sinteză de anticorpi. Formarea de anticorpi poate duce la eșecul tratamentului.

Supradozajul cu NUCEIVA depinde de doză, de locul administrării injecției și de proprietățile țesutului subiacent. Nu s-au observat cazuri de toxicitate sistemică ce ar putea fi consecința injectării accidentale de toxină botulinică de tip A. Dozele prea mari ar putea produce paralizie neuromusculară generalizată și profundă local sau la distanță. Nu s-au raportat cazuri de ingestie de toxină botulinică de tip A.

### Abordarea terapeutică a supradozajului

În eventualitatea unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat din punct de vedere medical pentru depistarea simptomelor de slăbiciune musculară avansată sau paralizie musculară. Dacă este necesar, se va iniția tratament simptomatic.



## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Miorelaxante, alte miorelaxante, agenți cu acțiune periferică, codul ATC: M03AX01.

#### Mecanism de acțiune

Toxina botulinică de tip A (neurotoxina *Clostridium botulinum*) blochează eliberarea periferică de acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase colinergice presinaptice prin scindarea SNAP-25, o proteină cu rol în captarea și eliberarea de acetilcolină din veziculele aflate în terminațiile nervoase, determinând astfel pierderea inervației la nivel muscular și paralizie flască.

După injectare, se produce o legare inițială rapidă cu afinitate înaltă de receptori specifici de pe suprafața celulară. Aceasta este urmată de transferul toxinei prin membrana plasmatică prin endocitoză mediată de receptori. În cele din urmă, toxina este eliberată în citosol prin inhibare progresivă a eliberării de acetilcolină. Semnele clinice sunt evidente în interval de 2-3 zile, efectul maxim fiind observat la 4 săptămâni de la injectare.

Recuperarea după injectarea intramusculară se produce de obicei la 12 săptămâni de la injectare, pe măsură ce se refac terminațiile nervoase și conexiunea acestora cu placa motorie.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Riduri glabelare*

Un număr de 540 de pacienți cu riduri glabelare moderate până la severe observate la momentul de încruntare maximă care au considerat că acestea au un impact psihologic semnificativ (asupra dispoziției, simptomatologiei de tip anxietate/sau depresie) au fost înrolați în studiul clinic european/canadian.

Injecțiile cu NUCEIVA au determinat reducerea semnificativă cu minimum 1 punct a severității ridurilor glabelare la momentul de încruntare maximă timp de până la 139 de zile, măsurată conform evaluării investigatorului privind severitatea ridurilor glabelare la momentul de încruntare maximă.

**Tabelul 2 – Criteriul principal de evaluare a eficacității – Scor pe scala de evaluare a ridurilor glabelare de 0 (absente) sau 1 (ușoare) la 30 de zile conform evaluării de către investigator la contracție maximă, populație PP**

Subiecți cu răspuns pentru criteriul primar de eficacitate	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Diferență absolută		
				BOTOX vs. Placebo	NUCEIVA vs. Placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Număr	2/48	202/244	205/235			
Proporție	4,2 %	82,8 %	87,2 %	78,6 %	83,1 %	4,4 %
(% Î)	(0,0 – 9,8)	(78,1 – 87,5)	(83,0 – 91,5)	(66,5 – 85,5)	(70,3 – 89,4)	(-1,9 – 10,8)
Valoarea p				< 0,001	< 0,001	

Scala de evaluare a ridurilor glabelare (Glabellar Line Scale, GLS); 0 = absente, 1 = ușoare, 2 = moderate, 3 = severe

La două zile după injectare, 12,2 % (6/49) dintre pacienții la care s-a administrat placebo, 57,0 % (139/244) dintre cei la care s-a administrat Botox și 54,2 % (130/240) dintre cei la care s-a administrat NUCEIVA au fost considerați de către investigatori ca subiecți cu răspuns la tratament (riduri absente sau severitate ușoară la momentul de încruntare maximă).

**Tabelul 3 – Criteriul explorator de evaluare a eficacității – Scor pe scala de evaluare a ridurilor glabelare de 0 (absente) sau 1 (ușoare) la 30 de zile conform evaluării de către investigator asociat contractției maxime pentru subiecții tratați cu NUCEIVA, în funcție de scorul inițial GLS la contractție maximă, populație ITT**

Scor GLS inițial asociat contractției maxime	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 la 30 de zile asociat contractției maxime	GLS = 1 la 30 de zile asociat contractției maxime
2 (Moderat)		
Număr	35/62	25/62
Proporție	56,5 %	40,3 %
3 (Sever)		
Număr	41/179	108/179
Proporție	22,9 %	60,3 %

Scala de evaluare a ridurilor glabelare (Glabellar Line Scale, GLS); 0 = absente, 1 = ușoare, 2 = moderate, 3 = severe. Valorile numitorului comun se bazează pe numărul de subiecți cu severitatea inițială specificată la contractție maximă pentru care au existat scoruri GLS de la momentul inițial și la 30 de zile asociate contractției maxime conform evaluării de către investigator

**Tabelul 4 – Criteriul explorator de evaluare a eficacității – Scor pe scala de evaluare a ridurilor glabelare de 0 (absente) sau 1 (ușoare) la 30 de zile conform evaluării de către investigator asociat contractției maxime pentru subiecții tratați cu NUCEIVA, în funcție de categoriile GLS inițiale în repaus, populație ITT**

Categorია GLS inițială în repaus	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 la 30 de zile asociat contractției maxime	GLS = 1 la 30 de zile asociat contractției maxime
≤1 (absente sau ușoare)		
Număr	61/103	40/103
Proporție	59,2 %	38,8 %
> 1 (moderate sau severe)		
Număr	15/138	93/138
Proporție	10,9 %	67,4 %

Scala de evaluare a ridurilor glabelare (Glabellar Line Scale, GLS); 0 = absente, 1 = ușoare, 2 = moderate, 3 = severe. Valorile numitorului comun se bazează pe numărul de subiecți cu severitatea inițială specificată în repaus pentru care au existat scoruri GLS de la momentul inițial și la 30 de zile asociate contractției maxime conform evaluării de către investigator

De asemenea, injecțiile cu NUCEIVA au redus severitatea ridurilor glabelare în repaus, un criteriu explorator.

**Tabelul 5 – Criteriul explorator de evaluare a eficacității – Scor pe scala de evaluare a ridurilor glabelare cu  $\geq 2$  puncte mai mare la 30 de zile conform evaluării de către investigator în repaus, populație PP**

Subiecți cu răspuns pentru criteriul explorator de eficacitate	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Diferență absolută		
				BOTOX vs. Placebo	NUCEIVA vs. Placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Număr	0/27	36/149	32/133			
Proporție	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %
(% ÎI)	(0,0 – 12,8)	(17,5 – 31,8)	(17,1 – 32,2)	(11,4 – 32,3)	(11,3 – 32,4)	(-10,1 – 9,9)
Valoarea p				0,003	0,003	0,984

Datele clinice provenite din studii de fază 3 privind utilizarea NUCEIVA la pacienți cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

Durata răspunsului în studiul de fază 3 a fost de 139 de zile, pe baza unei îmbunătățiri de 1 punct conform GLS.

În total, 922 de pacienți au participat în două studii cu durata de 1 an, cu design de tip medicație cunoscută și fără grup de control, iar pe durata acestor studii un pacient a primit în medie 3 tratamente.

Impactul psihologic al ridurilor glabelare a fost confirmat la intrarea în studiu și, deși nu s-a putut demonstra vreun efect benefic asupra stării psihologice de bine, au fost dovedite efecte semnificative asupra rezultatelor raportate de pacient, în comparație cu placebo. Mai mult, efectele NUCEIVA asupra stării psihologice de bine și a rezultatelor raportate de pacient au fost comparabile cu BOTOX, substanța activă de control folosită în studiul pivot.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-a depistat prezența NUCEIVA în sângele periferic după injectare intramusculară în doza recomandată.

Nu s-au efectuat studii privind absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea substanței active având în vedere profilul acestui medicament.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea acută și după doze repetate.

### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Impactul potențial al NUCEIVA asupra fertilității nu a fost investigat la animale. La femele gestante de șobolan, injecții intramusculare zilnice cu 0,5, 1 sau 4 unități/kg în perioada de formare a organelor (între ziua 6 și 16 a gestației) nu au provocat efecte toxicologice semnificative asociate articolului testat la femele și asupra dezvoltării embrio-fetale. Nu s-au evaluat efectele asupra dezvoltării peri-/postnatale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Albumină umană

Clorură de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacon sigilat

*50 de unități*  
30 de luni

*100 de unități*  
30 de luni

#### Soluția reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică după reconstituire este demonstrată pentru o perioadă de 72 de ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu vor depăși 24 de ore între 2° și 8°C, cu excepția situației în care reconstituirea/diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon (sticlă de tip I) prevăzută cu dop (cauciuc clorobutil) și capsă (aluminiu).

Nuceiva 100 U:  
Mărime de ambalaj cu o unitate.

Nuceiva 50 U:  
Mărime de ambalaj cu o unitate.  
Ambalaj multiplu ce conține 4 flacoane (4 x 1).  
Ambalaj multiplu ce conține 10 flacoane (10 x 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Reconstituirea trebuie efectuată în conformitate cu principiile tehnicii aseptice. NUCEIVA se reconstituie folosind soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). În conformitate cu tabelul

cu valori de diluție de mai jos, cantitatea de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) se extrage într-o seringă pentru a obține o soluție reconstituită în concentrație de 4 unități/0,1 ml.

	<b>Flacon cu 50 de unități</b>	<b>Flacon cu 100 de unități</b>
Cantitatea de solvent adăugată (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml [0,9 %])	1,25 ml	2,5 ml
Doză obținută (unități/0,1 ml)	4 unități	4 unități

Zona centrală a dopului de cauciuc se dezinfectează cu alcool.

Soluția se prepară prin injectarea lentă a solventului în flacon cu un ac introdus prin dopul de cauciuc și prin rotirea ușoară a flaconului, în vederea evitării formării de bule. Flaconul se aruncă dacă efectul de vacuum nu permite atragerea solventului în flacon. După reconstituire, soluția se inspectează vizual înainte de utilizare. Se vor utiliza numai soluțiile limpezi și incolore, care nu conțin particule vizibile.

Soluția reconstituită de NUCEIVA (50 de unități/1,25 ml; 100 de unități/2,5 ml) se injectează folosind un ac steril cu calibrul de 30 G. Patru unități (4 U/0,1 ml) se administrează în fiecare din cele 5 zone de injectare (vezi Figura 1): 2 injecții în fiecare mușchi corugator (median inferior și median superior) și 1 injecție în mușchiul procerus cu o doză totală de 20 de unități.

Este obligatoriu ca NUCEIVA să fie utilizat pentru tratamentul unui singur pacient în cadrul unei singure ședințe.

#### **Procedura de urmat pentru eliminarea în condiții de siguranță a flacoanelor, seringilor și materialelor utilizate:**

Imediat după utilizare și înainte de eliminare, soluția reconstituită și neutilizată de NUCEIVA din flacon și/sau seringă trebuie inactivată, cu 2 ml de soluție de hipoclorit de sodiu (soluție Javel) diluată la 0,5 % sau 1 %, și eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Flacoanele, seringile și materialele utilizate nu trebuie golite și trebuie introduse în recipiente adecvate și eliminate ca deșeurile medicale cu risc biologic în conformitate cu reglementările locale.

#### **Recomandări în cazul unui incident în timpul manipulării toxinei botulinice:**

În cazul unui incident survenit în timpul manipulării medicamentului, fie sub formă de pulbere uscată în vid, fie reconstituit, se inițiază imediat măsurile adecvate descrise în cele ce urmează:

- toxina prezintă sensibilitate foarte înaltă la căldură și la anumite substanțe chimice;
- orice cantitate care se varsă accidental trebuie ștersă: fie cu o bucată de material absorbant înmuiat în soluție de hipoclorit de sodiu (soluție Javel) în cazul medicamentului uscat în vid, fie cu un material absorbant uscat în cazul medicamentului reconstituit;
- suprafețele contaminate trebuie curățate cu un material absorbant înmuiat în soluție de hipoclorit de sodiu (soluție Javel) și apoi uscate;
- în cazul în care se sparge un flacon, se adună cu atenție bucățile de sticlă și se șterge medicamentul așa cum se descrie mai sus, evitând tăierea;
- în caz de stropire a pielii, se spală cu soluție de hipoclorit de sodiu și se clătește atent cu multă apă;
- în caz de împrăscare în ochi, se clătesc ochii cu multă apă sau cu o soluție de spălare a ochilor.

În cazul în care persoana care efectuează injectarea se rănește (tăieturi, înțepături), se procedează ca mai sus și se iau măsurile medicale adecvate.

Aceste instrucțiuni privind utilizarea, manevrarea și eliminarea trebuie respectate cu strictețe.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 27 septembrie 2019

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologice active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).



- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descrierea</b>	<b>Data de finalizare</b>
Introducerea unei metode <i>in vitro</i> ca substitut pentru testul de evaluare a potenței medicamentului final Nuceiva.	Decembrie 2022

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON/50 de unități****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUCEIVA 50 de unități pulbere pentru soluție injectabilă  
toxină botulinică de tip A

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 50 de unități de toxină botulinică de tip A  
După reconstituire, fiecare 0,1 ml de soluție conține 4 unități  
Unitățile de toxină botulinică nu sunt interschimbabile de la un produs la altul

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Albumină umană, clorură de sodiu

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare  
Administrare intramusculară  
Pentru utilizare unică

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1364/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON/50 de unități**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

NUCEIVA 50 de unități pulbere pentru soluție injectabilă  
toxină botulinică de tip A  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

50 de unități

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON/50 de unități – Cutie exterioară cu ambalaje multiple (cu chenar albastru)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUCEIVA 50 de unități pulbere pentru soluție injectabilă  
toxină botulinică de tip A

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 50 de unități de toxină botulinică de tip A  
După reconstituire, fiecare 0,1 ml de soluție conține 4 unități  
Unitățile de toxină botulinică nu sunt interschimbabile de la un produs la altul

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Albumină umană, clorură de sodiu

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă  
4 (4 x 1) flacoane  
10 (10 x 1) flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intramusculară  
Pentru utilizare unică

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON/50 de unități – Cutie intermediară cu ambalaje multiple (fără chenar albastru)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUCEIVA 50 de unități pulbere pentru soluție injectabilă  
toxină botulinică de tip A

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 50 de unități de toxină botulinică de tip A  
După reconstituire, fiecare 0,1 ml de soluție conține 4 unități  
Unitățile de toxină botulinică nu sunt interschimbabile de la un produs la altul

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Albumină umană, clorură de sodiu

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă  
4 (4 x 1) flacoane  
10 (10 x 1) flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intramusculară  
Pentru utilizare unică

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

1 flacon. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate comercializa separat.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON/50 de unități**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

NUCEIVA 50 de unități pulbere pentru soluție injectabilă  
toxină botulinică de tip A  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

50 de unități

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON/100 de unități****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUCEIVA 100 de unități pulbere pentru soluție injectabilă  
toxină botulinică de tip A

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 100 de unități de toxină botulinică de tip A  
După reconstituire, fiecare 0,1 ml de soluție conține 4 unități  
Unitățile de toxină botulinică nu sunt interschimbabile de la un produs la altul

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Albumină umană, clorură de sodiu

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare  
Utilizare intramusculară  
Pentru utilizare unică

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1364/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON/100 de unități**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

NUCEIVA 100 de unități pulbere pentru soluție injectabilă  
toxină botulinică de tip A  
IM

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 de unități

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### NUCEIVA 50 de unități pulbere pentru soluție injectabilă toxină botulinică de tip A

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații privind siguranța. Puteți ajuta raportând orice reacții adverse pe care le-ați putea manifesta. Consultați sfârșitul secțiunii 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este NUCEIVA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NUCEIVA
3. Cum să utilizați NUCEIVA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NUCEIVA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este NUCEIVA și pentru ce se utilizează**

NUCEIVA conține substanța activă toxină botulinică de tip A. Aceasta împiedică mușchii să se contracte, ducând la o paralizie temporară. Acționează prin blocarea impulsurilor nervoase către mușchii în care a fost injectată.

NUCEIVA se utilizează pentru îmbunătățirea temporară a aspectului ridurilor verticale dintre sprâncene. Se utilizează la adulți cu vârsta sub 65 de ani la care aceste riduri faciale au un impact psihologic important.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NUCEIVA**

##### **Nu luați NUCEIVA:**

- dacă sunteți alergic la toxină botulinică de tip A sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- dacă aveți miastenia gravis sau sindrom Eaton Lambert (boli cronice care se manifestă la nivelul mușchilor);
- dacă aveți infecție sau inflamație la nivelul locurilor de injectare propuse.

##### **Atenționări și precauții**

Reacțiile adverse posibil corelate cu răspândirea toxinei botulinice de la locul injectării pot apărea foarte rar (de exemplu, slăbiciune musculară, dificultăți la înghițire sau pătrunderea de alimente sau lichide în căile respiratorii). Pacienții care primesc dozele recomandate s-ar putea confrunta cu slăbiciune musculară excesivă.



Mergeți imediat la medicul dumneavoastră în cazul în care vi se pare că înghițiți, vorbiți sau respirați cu dificultate după tratament.

- nu se recomandă utilizarea de NUCEIVA la pacienți care s-au confruntat cu probleme la înghițire (disfagie) și de respirație;
- administrarea prea frecventă sau a unor doze prea mari poate cauza formarea de anticorpi; Formarea de anticorpi poate împiedica acțiunea toxinei botulinice de tip A chiar și în alte scopuri. Pentru a preveni acest lucru, trebuie să existe o pauză de cel puțin trei luni între dozele administrate.
- foarte rar, după injectarea de toxină botulinică poate apărea o reacție alergică;
- după tratament poate apărea căderea pleoapei.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- ați avut în trecut probleme la administrarea altor injecții cu toxină botulinică;
- nu observați o îmbunătățire semnificativă a ridurilor la o lună după prima administrare a tratamentului;
- aveți anumite boli care afectează sistemul nervos (cum sunt scleroză laterală amiotrofică sau neuropatie motorie);
- aveți inflamație la nivelul locului/locurilor de injectare propus(e);
- există slăbiciune sau pierdere de mușchi la nivelul locului unde se realizează injectarea;
- aveți o tulburare de sângerare deoarece injectarea poate duce la apariția unor vânătăi.

### **Copii și adolescenți**

Utilizarea NUCEIVA nu este recomandată la persoane cu vârsta sub 18 ani.

### **NUCEIVA împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Utilizarea toxinei botulinice nu este recomandată în asociere cu antibiotice aminoglicozidice, spectinomycină sau alte medicamente care interferează cu transmiterea impulsurilor nervoase către mușchi.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a injectat recent un medicament care conține toxină botulinică (substanța activă din NUCEIVA), deoarece ar putea determina creșterea excesivă a efectului NUCEIVA.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a primi acest medicament.

Utilizarea NUCEIVA nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei care ar putea rămâne gravide care nu utilizează măsuri de prevenire a sarcinii.

NUCEIVA nu este recomandat la femei care alăptează.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Slăbiciunea musculară, amețelile și tulburările vizuale asociate utilizării acestui medicament ar putea face să fie periculoasă conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje decât după dispariția acestor efecte.

### **NUCEIVA conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză; adică practic „nu conține sodiu”.

### 3. Cum să utilizați NUCEIVA

Unitățile de doză corespunzătoare NUCEIVA nu le pot substitui pe cele utilizate pentru alte preparate de toxină botulinică și nici invers.

NUCEIVA se injectează numai de medici cu calificare adecvată și competență în tratamentul ridurilor glabulare la momentul de încruntare maximă.

Doza obișnuită de NUCEIVA este de 20 de unități. Vi se va injecta volumul recomandat de 0,1 mililitri (ml) (4 unități) de NUCEIVA la nivelul fiecăruia din cele 5 locuri de injectare.

Îmbunătățirea severității aspectului ridurilor dintre sprâncene se obține în general în interval de câteva zile după tratament.

Intervalul dintre tratamente va fi decis de medicul dumneavoastră.

#### Cum se injectează NUCEIVA

NUCEIVA se injectează la nivelul mușchilor (intramuscular), direct la nivelul zonei afectate între sprâncene și deasupra acestora.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse survin în primele zile după injectare și sunt temporare. Majoritatea reacțiilor adverse sunt de la ușoare la moderate ca severitate.

Dacă vă confrunțați cu dificultăți de respirație, înghițire sau vorbire după ce vi se administrează NUCEIVA, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Dacă vă confrunțați cu urticarie, umflare, inclusiv umflarea feței sau gâtului, respirație șuierătoare, senzație de leșin sau dificultăți la respirație, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse este descrisă conform categoriilor următoare:

Frecvente  (Pot afecta până la 1 persoană din 10)	Durere de cap, modificarea aspectului mușchilor care poate determina ridicarea sau asimetria sprâncenelor, căderea pleoapelor, echimoze la nivelul locului de injectare
Mai puțin frecvente  (Pot afecta până la 1 persoană din 100)	Tulburări senzoriale, senzație de disconfort la nivelul capului, ochi uscat, umflarea pleoapei, umflarea ochiului, contracție musculară, la locul injectării: roșeață, durere, senzație de amorțeală

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează NUCEIVA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor

Flacon sigilat

Nu utilizați NUCEIVA după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține NUCEIVA

- Substanța activă este: 50 de unități de toxină botulinică de tip A.
- Celelalte componente sunt albumină umană și clorură de sodiu.

### Cum arată NUCEIVA și conținutul ambalajului

NUCEIVA se prezintă sub forma unei pulberi de culoare albă pentru soluție injectabilă ambalată într-un flacon de sticlă transparent .

Fiecare cutie conține 1 flacon sau 4 (4 x 1) flacoane sau 10 (10 x 1) flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul Autorizației de punere pe piață și Producătorul

Evolus Pharma B.V.

Apollolaan 151

1077 AR Amsterdam

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață

**Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.**

-----  
URMĂTOARELE INFORMAȚII SUNT DESTINATE NUMAI PROFESIONIȘTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII:

Nu există posibilitatea utilizării alternative a unităților de toxină botulinică recomandate pentru medicamente diferite. Dozele recomandate exprimate în unități sunt diferite de alte preparate de tip toxină botulinică.

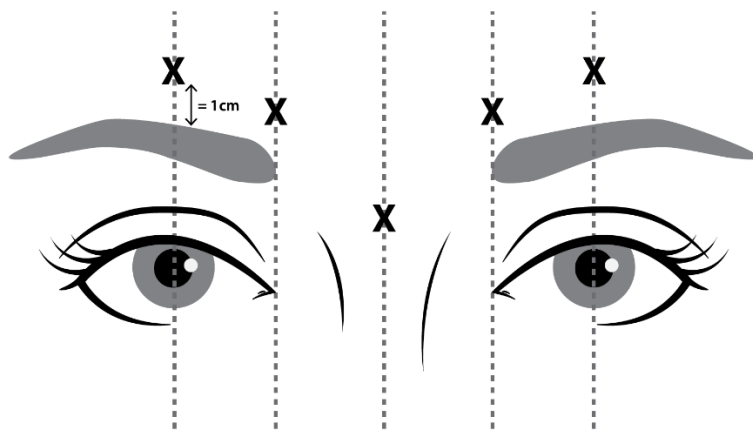
Reconstituirea trebuie efectuată în conformitate cu bunele practici clinice, mai ales în ceea ce privește principiile tehnicii aseptice. NUCEIVA se reconstituie folosind soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). O cantitate de 1,25 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) se extrage într-o seringă pentru a obține o soluție reconstituită pentru injectare în concentrație de 4 unități/0,1 ml.

Cantitate de solvent adăugată în flaconul de 50 de unități (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml [0,9 %])	Doza obținută (Unități/0,1 ml)
1,25 ml	4,0 U

Zona centrală a dopului de cauciuc se dezinfectează cu alcool. Se injectează lent solventul în flacon cu un ac introdus prin dopul de cauciuc și se rotește ușor flaconul, în vederea evitării formării de bule. Flaconul se aruncă în cazul în care efectul de vacuum nu permite atragerea solventului în flacon. După reconstituire, soluția pentru injectare se inspectează vizual înainte de utilizare pentru a verifica dacă este limpede, incoloră, fără particule.

Soluția reconstituită de NUCEIVA (50 de unități/1,25 ml) se injectează folosind un ac steril cu calibrul de 30 G. Patru unități (4 U/0,1 ml) se administrează în fiecare din cele 5 zone de injectare (vezi Figura 1): 2 injecții în fiecare mușchi corugator (median inferior și median superior) și 1 injecție în mușchiul procerus cu o doză totală de 20 de unități.

**Figura 1 Puncte de injectare**



Pentru a reduce riscul de apariție a complicației de tip ptoză palpebrală se vor respecta următoarele etape:

- se evită injectarea în vecinătatea mușchiului ridicător al pleoapei superioare, mai ales la pacienții cu complex depresor supercilii mai mare;
- injecțiile la nivelul mușchiului corugator lateral trebuie efectuate la minimum 1 cm deasupra arcadei sprâncenoase;
- se asigură că volumul injectat/doza injectată sunt precise și, unde este posibil, se va utiliza valoarea minimă a acestora.

#### **Procedura de urmat pentru eliminarea în condiții de siguranță a flacoanelor, seringilor și materialelor utilizate:**

Imediat după utilizare, soluția pentru injectare reconstituită și neutilizată de NUCEIVA din flacon și/sau seringă trebuie inactivată, înainte de eliminare, cu 2 ml de soluție de hipoclorit de sodiu diluată la 0,5 % sau 1 % clor disponibil. După inactivare, se elimină în conformitate cu reglementările locale. Flacoanele, seringile și materialele utilizate nu trebuie golite și trebuie introduse în recipiente adecvate și eliminate în conformitate cu reglementările locale.

#### **Recomandări în cazul unui incident în timpul manipulării toxinei botulinice:**

În cazul unui incident survenit în timpul manipulării medicamentului, fie sub formă de pulbere uscată în vid, fie reconstituit, se inițiază imediat măsurile adecvate descrise în cele ce urmează:

- toxina prezintă sensibilitate foarte înaltă la căldură și la anumite substanțe chimice;
- orice cantitate care se varsă accidental trebuie ștersă: fie cu o bucată de material absorbant înmuiat în soluție de hipoclorit de sodiu (soluție Javel) în cazul medicamentului uscat în vid, fie cu un material absorbant uscat în cazul medicamentului reconstituit;

- suprafețele contaminate trebuie curățate cu un material absorbant înmuiat în soluție de hipoclorit de sodiu (soluție Javel) și apoi uscate;
- în cazul în care se sparge un flacon, se adună cu atenție bucățile de sticlă și se șterge medicamentul așa cum se descrie mai sus, evitând tăierea;
- în caz de stropire, se spală cu soluție de hipoclorit de sodiu și se clătește atent cu multă apă;
- în caz de împrăscare în ochi, se clătesc ochii cu multă apă sau cu o soluție de spălare a ochilor;
- în cazul în care persoana care efectuează injectarea se rănește (tăieturi, înțepături), se procedează ca mai sus și se iau măsurile medicale adecvate în conformitate cu doza injectată.

Aceste instrucțiuni privind utilizarea, manevrarea și eliminarea trebuie respectate cu strictețe.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### NUCEIVA 100 de unități pulbere pentru soluție injectabilă toxină botulinică de tip A

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații privind siguranța. Puteți ajuta raportând orice reacții adverse pe care le-ați putea manifesta. Consultați sfârșitul secțiunii 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este NUCEIVA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NUCEIVA
3. Cum să utilizați NUCEIVA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NUCEIVA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este NUCEIVA și pentru ce se utilizează**

NUCEIVA conține substanța activă toxină botulinică de tip A. Aceasta împiedică mușchii să se contracte, ducând la o paralizie temporară. Acționează prin blocarea impulsurilor nervoase către mușchii în care a fost injectată.

NUCEIVA se utilizează pentru îmbunătățirea temporară a aspectului ridurilor verticale dintre sprâncene. Se utilizează la adulți cu vârsta sub 65 de ani la care aceste riduri faciale au un impact psihologic important.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NUCEIVA**

##### **Nu luați NUCEIVA:**

- dacă sunteți alergic la toxină botulinică de tip A sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- dacă aveți miastenia gravis sau sindrom Eaton Lambert (boli cronice care se manifestă la nivelul mușchilor);
- dacă aveți infecție sau inflamație la nivelul locurilor de injectare propuse.

##### **Atenționări și precauții**

Reacțiile adverse posibil corelate cu răspândirea toxinei botulinice de la locul injecției pot apărea foarte rar (de exemplu, slăbiciune musculară, dificultăți la înghițire sau pătrunderea de alimente sau lichide în căile respiratorii). Pacienții care primesc dozele recomandate s-ar putea confrunta cu slăbiciune musculară excesivă.

Mergeți imediat la medicul dumneavoastră în cazul în care vi se pare că înghițiți, vorbiți sau respirați cu dificultate după tratament.

- nu se recomandă utilizarea de NUCEIVA la pacienți care s-au confruntat cu probleme la înghițire (disfagie) și de respirație;
- administrarea prea frecventă sau a unor doze prea mari poate cauza formarea de anticorpi; Formarea de anticorpi poate împiedica acțiunea toxinei botulinice de tip A chiar și în alte scopuri. Pentru a preveni acest lucru, trebuie să existe o pauză de cel puțin trei luni între dozele administrate.
- foarte rar, după injectarea de toxină botulinică poate apărea o reacție alergică;
- după tratament poate apărea căderea pleoapei.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- ați avut în trecut probleme la administrarea altor injecții cu toxină botulinică;
- nu observați o îmbunătățire semnificativă a ridurilor la o lună după prima administrare a tratamentului;
- aveți anumite boli care afectează sistemul nervos (cum sunt scleroză laterală amiotrofică sau neuropatie motorie);
- aveți inflamație la nivelul locului/locurilor de injectare propus(e);
- există slăbiciune sau pierdere de mușchi la nivelul locului unde se realizează injectarea;
- aveți o tulburare de sângerare deoarece injectarea poate duce la apariția unor vânătăi.

### **Copii și adolescenți**

Utilizarea NUCEIVA nu este recomandată la persoane cu vârsta sub 18 ani.

### **NUCEIVA împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Utilizarea toxinei botulinice nu este recomandată în asociere cu antibiotice aminoglicozidice, spectinomycină sau alte medicamente care interferează cu transmiterea impulsurilor nervoase către mușchi.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a injectat recent un medicament care conține toxină botulinică (substanța activă din NUCEIVA), deoarece ar putea determina creșterea excesivă a efectului NUCEIVA.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a primi acest medicament.

Utilizarea NUCEIVA nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei care ar putea rămâne gravide care nu utilizează măsuri de prevenire a sarcinii.

NUCEIVA nu este recomandat la femei care alăptează.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Slăbiciunea musculară, amețelile și tulburările vizuale asociate utilizării acestui medicament ar putea face să fie periculoasă conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje decât după dispariția acestor efecte.

### **NUCEIVA conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză; adică practic „nu conține sodiu”.

### 3. Cum să utilizați NUCEIVA

Unitățile de doză corespunzătoare NUCEIVA nu le pot substitui pe cele utilizate pentru alte preparate de toxină botulinică și nici invers.

NUCEIVA se injectează numai de medici cu calificare adecvată și competență în tratamentul ridurilor glabulare la momentul de încruntare maximă.

Doza obișnuită de NUCEIVA este de 20 de unități. Vi se va injecta volumul recomandat de 0,1 mililitri (ml) (4 unități) de NUCEIVA la nivelul fiecăruia din cele 5 locuri de injectare.

Îmbunătățirea severității aspectului ridurilor dintre sprâncene se obține în general în interval de câteva zile după tratament.

Intervalul dintre tratamente va fi decis de medicul dumneavoastră.

#### Cum se injectează NUCEIVA

NUCEIVA se injectează la nivelul mușchilor (intramuscular), direct la nivelul zonei afectate între sprâncene și deasupra acestora.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse survin în primele zile după injectare și sunt temporare. Majoritatea reacțiilor adverse sunt de la ușoare la moderate ca severitate.

Dacă vă confrunțați cu dificultăți de respirație, înghițire sau vorbire după ce vi se administrează NUCEIVA, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Dacă vă confrunțați cu urticarie, umflare, inclusiv umflarea feței sau gâtului, respirație șuierătoare, senzație de leșin sau dificultăți la respirație, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse este descrisă conform categoriilor următoare:

Frecvente  (Pot afecta până la 1 persoană din 10)	Durere de cap, modificarea aspectului mușchilor care poate determina ridicarea sau asimetria sprâncenelor, căderea pleoapelor, echimoze la nivelul locului de injectare
Mai puțin frecvente  (Pot afecta până la 1 persoană din 100)	Tulburări senzoriale, senzație de disconfort la nivelul capului, ochi uscat, umflarea pleoapei, umflarea ochiului, contracție musculară, la locul injectării: roșeață, durere, senzație de amorțeală

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți



raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează NUCEIVA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor

### Flacon sigilat

Nu utilizați NUCEIVA după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține NUCEIVA

- Substanța activă este: 100 de unități de toxină botulinică de tip A.
- Celelalte componente sunt albumină umană și clorură de sodiu.

### Cum arată NUCEIVA și conținutul ambalajului

NUCEIVA se prezintă sub forma unei pulberi de culoare albă pentru soluție injectabilă ambalată într-un flacon de sticlă transparent.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

### Deținătorul Autorizației de punere pe piață și Producătorul

Evolus Pharma B.V.  
Apolloolaan 151  
1077 AR Amsterdam  
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață

**Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.**

-----  
URMĂTOARELE INFORMAȚII SUNT DESTINATE NUMAI PROFESIONIȘTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII:

Nu există posibilitatea utilizării alternative a unităților de toxină botulinică recomandate pentru medicamente diferite. Dozele recomandate exprimate în unități sunt diferite de alte preparate de tip toxină botulinică.

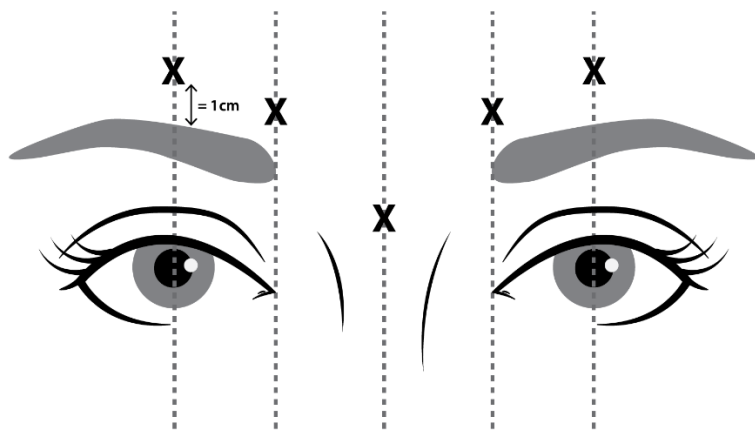
Reconstituirea trebuie efectuată în conformitate cu bunele practici clinice, mai ales în ceea ce privește principiile tehnicii aseptice. NUCEIVA se reconstituie folosind soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). O cantitate de 2,5 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) se extrage într-o seringă pentru a obține o soluție reconstituită pentru injectare în concentrație de 4 unități/0,1 ml.

Cantitate de solvent adăugată în flaconul de 100 de unități (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml [0,9 %])	Doza obținută (Unități/0,1 ml)
2,5 ml	4,0 U

Zona centrală a dopului de cauciuc se dezinfectează cu alcool. Se injectează lent solventul în flacon cu un ac introdus prin dopul de cauciuc și se rotește ușor flaconul, în vederea evitării formării de bule. Flaconul se aruncă în cazul în care efectul de vacuum nu permite atragerea solventului în flacon. După reconstituire, soluția pentru injectare se inspectează vizual înainte de utilizare pentru a verifica dacă este limpede, incoloră, fără particule.

Soluția reconstituită de NUCEIVA (100 de unități/2,5 ml) se injectează folosind un ac steril cu calibrul de 30 G. Patru unități (4 U/0,1 ml) se administrează în fiecare din cele 5 zone de injectare (vezi Figura 1): 2 injecții în fiecare mușchi corugator (median inferior și median superior) și 1 injecție în mușchiul procerus cu o doză totală de 20 de unități.

**Figura 1 Puncte de injectare**



Pentru a reduce riscul de apariție a complicației de tip ptoză palpebrală se vor respecta următoarele etape:

- se evită injectarea în vecinătatea mușchiului ridicător al pleoapei superioare, mai ales la pacienții cu complex depresor supercilii mai mare;
- injecțiile la nivelul mușchiului corugator lateral trebuie efectuate la minimum 1 cm deasupra arcadei sprâncenoase;
- se asigură că volumul injectat/doza injectată sunt precise și, unde este posibil, se va utiliza valoarea minimă a acestora.

#### **Procedura de urmat pentru eliminarea în condiții de siguranță a flacoanelor, seringilor și materialelor utilizate:**

Imediat după utilizare, soluția pentru injectare reconstituită și neutilizată de NUCEIVA din flacon și/sau seringă trebuie inactivată, înainte de eliminare, cu 2 ml de soluție de hipoclorit de sodiu diluată la 0,5 % sau 1 % clor disponibil. După inactivare, se elimină în conformitate cu reglementările locale. Flacoanele, seringile și materialele utilizate nu trebuie golite și trebuie introduse în recipiente adecvate și eliminate în conformitate cu reglementările locale.

#### **Recomandări în cazul unui incident în timpul manipulării toxinei botulinice:**

În cazul unui incident survenit în timpul manipulării medicamentului, fie sub formă de pulbere uscată în vid, fie reconstituit, se inițiază imediat măsurile adecvate descrise în cele ce urmează:

- toxina prezintă sensibilitate foarte înaltă la căldură și la anumite substanțe chimice;
- orice cantitate care se varsă accidental trebuie ștersă: fie cu o bucată de material absorbant înmuiat în soluție de hipoclorit de sodiu (soluție Javel) în cazul medicamentului uscat în vid, fie cu un material absorbant uscat în cazul medicamentului reconstituit;

- suprafețele contaminate trebuie curățate cu un material absorbant înmuiat în soluție de hipoclorit de sodiu (soluție Javel) și apoi uscate;
- în cazul în care se sparge un flacon, se adună cu atenție bucățile de sticlă și se șterge medicamentul așa cum se descrie mai sus, evitând tăierea;
- în caz de stropire, se spală cu soluție de hipoclorit de sodiu și se clătește atent cu multă apă;
- în caz de împrăscare în ochi, se clătesc ochii cu multă apă sau cu o soluție de spălare a ochilor;
- în cazul în care persoana care efectuează injectarea se rănește (tăieturi, înțepături), se procedează ca mai sus și se iau măsurile medicale adecvate în conformitate cu doza injectată.

Aceste instrucțiuni privind utilizarea, manevrarea și eliminarea trebuie respectate cu strictețe.