

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

NUCEIVA 100 jednotiek prášok na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 jednotiek botulínového toxínu typu A, ktorý produkuje baktéria *Clostridium botulinum*.

Po rekonštitúcii obsahuje každých 0,1 ml roztoku 4 jednotky.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek NUCEIVA je indikovaný na dočasné zlepšenie vzhľadu miernych až hlbokých vertikálnych vrások medzi obočiami, ktoré sú viditeľné pri maximálnom mračení sa (glabelárne línie), v prípadoch, ak má hĺbka týchto tvárových vrások vážny psychologický vplyv na dospelých vo veku do 65 rokov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek NUCEIVA majú podávať len lekári s príslušnou kvalifikáciou a odbornými znalosťami v liečbe glabelárnych línií a v používaní požadovaného vybavenia.

#### Dávkovanie

Odporúčaná injekčná dávka na jedno svalové miesto sú 4 jednotky/0,1 ml. Päť miest podania injekcie (pozri obrázok 1): dve injekcie do každého svalu *corrugator supercilii* (zvráš'ovač obočia) (zospodu a zvrchu strednej časti) a jedna injekcia do svalu *procerus* (štíhly sval) s celkovou dávkou 20 jednotiek.

Jednotky botulínového toxínu nie sú zameniteľné v rámci jednotlivých liekov. Odporúčané dávky sú odlišné od iných prípravkov obsahujúcich botulínový toxín.

Pokiaľ sa v priebehu začiatkovej liečby nevyskytnú nežiaduce reakcie, môže sa vykonať dodatočná liečba s minimálnym odstupom 3 mesiace medzi začiatkovou a opakovanou liečbou.

V prípade zlyhania liečby (žiadne viditeľné zlepšenie glabelárnych línií pri maximálnom mračení sa) sa jeden mesiac po prvej liečbe môžu zvážiť tieto postupy:

- skúmanie príčin zlyhania, napr. nevhodná technika podávania injekcie, injekcia podaná do nesprávnych svalov a tvorba protilátok neutralizujúcich botulínový toxín,
- opätovné prehodnotenie vhodnosti liečby botulínovým toxínom typu A.

Účinnosť a bezpečnosť opakovaných injekcií podávaných dlhšie ako 12 mesiacov nebola hodnotená.

#### *Starší pacienti*

V prípade pacientov starších ako 65 rokov sú klinické údaje o lieku NUCEIVA obmedzené (pozri časť 5.1). Neodporúča sa používať liek NUCEIVA u pacientov starších ako 65 rokov.

U starších pacientov nie je potrebná žiadna špecifická úprava dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Použitie lieku NUCEIVA sa netýka pediatrickej populácie.

#### *Spôsob podávania*

Intramuskulárne použitie.

Po rekonštitúcii sa má liek NUCEIVA použiť len na liečbu jedného pacienta počas jedného sedenia.

#### *Opatrenie pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

Pokyny týkajúce sa použitia lieku, opatrení pred zaobchádzaním s liekom alebo jeho podaním, zaobchádzania s injekčnými liekovkami a ich likvidácie, pozri časť 6.6.

Ak sa liek NUCEIVA injekčne podáva do vertikálnych vrások medzi obočiami viditeľných pri maximálnom mračení sa (tiež známych ako glabelárne línie), je potrebné postupovať opatrne a zabezpečiť, aby sa liek nepodal injekčne do krvnej cievy (pozri časť 4.4).

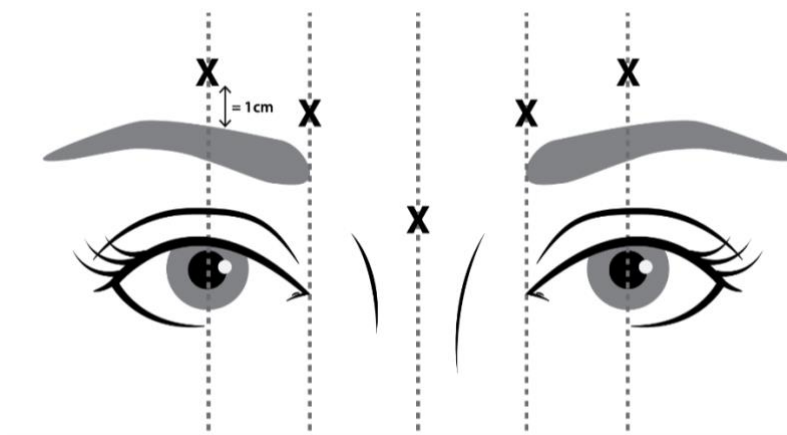
Je potrebné vyhnúť sa fyzickej manipulácii (ako je trenie) v mieste podania injekcie v čase bezprostredne po jej podaní.

*Pokyny týkajúce sa podávania do glabelárnych línií viditeľných pri maximálnom mračení sa*  
Rekonštituovaný liek NUCEIVA (100 jednotiek/2,5 ml) sa podáva injekčne pomocou sterilnej injekčnej ihly s veľkosťou 30 G.

Na zníženie rizika ptózy očného viečka sa majú vykonať tieto opatrenia:

- majú sa podať dve injekcie do každého svalu *corrugator supercilii* (zvrášťovač obočia) (zospodu a zvrchu strednej časti) a jedna injekcia do svalu *procerus* (štíhly sval) s celkovou dávkou 20 jednotiek,
- má sa zabrániť podaniu injekcie v blízkosti svalu *levator palpebrae superioris* (zdvíhač horného viečka) najmä u pacientov s veľkými komplexmi sťahovača obočia (*depressor supercilii*),
- injekcie do laterálneho svalu *corrugator* sa majú podávať aspoň 1 cm nad nadočnicový oblúk.

Obrázok 1 Miesta podania injekcie



### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Generalizované poruchy činnosti svalov (napr. myasténia gravis alebo Lambertov-Eatonov syndróm)

Infekcia alebo zápal v navrhovaných miestach podania injekcie.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Všeobecné

Pred podaním lieku NUCEIVA je potrebné poznať anatómiu a anatomické prvky svalov *procerus* a *corrugator supercilii* a štruktúru okolitých ciev a nervov, ktoré sa nachádzajú v oblasti glabelárnych línií. Je nutné zabrániť injekčnému podaniu do zraniteľných anatomických štruktúr, ako sú nervy a krvné cievy.

S podaním injekcie sa spájala lokalizovaná bolesť, zápal, parestézia, znížená citlivosť, bolestivosť, opuch/edém, erytém, lokalizovaná infekcia, krvácanie a/alebo modriny. Bolesť a/alebo úzkosť súvisiaca s injekčnou ihlou viedli k vazovagálnym reakciám vrátane prechodnej symptomatickej hypotenzie a synkopy.

Je potrebné postupovať opatrne, ak cieľový sval vykazuje nadmernú slabosť alebo atrofiu.

Ak sa liek NUCEIVA injekčne podáva do glabelárnych línií viditeľných pri maximálnom mračení sa, je potrebné postupovať opatrne a zabezpečiť, aby sa liek nepodal injekčne do krvnej cievy (pozri časť 4.2).

Existuje riziko ptózy očného viečka po liečbe (pozri časť 4.2).

Je potrebné postupovať opatrne, ak sa po predchádzajúcom injekčnom podaní botulínového toxínu vyskytli komplikácie.

#### Poruchy zrážanlivosti krvi

Je potrebné postupovať opatrne, ak sa liek NUCEIVA používa u pacientov s poruchami zrážania krvi. Po injekčnom podaní môže u týchto pacientov dôjsť k vzniku modrín.

#### Lokálne a vzdialené šírenie toxínového účinku

Veľmi zriedkavo sa pri podávaní botulínového toxínu hlásili nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace s rozšírením toxínu ďalej od miesta podania (pozri časť 4.8). Ťažkosti s prehĺtaním

a dýchaním sú závažné a môžu spôsobiť smrť. Injekciu lieku NUCEIVA sa neodporúča podávať pacientom s dysfágiou a aspiráciou v anamnéze.

Pacienti alebo ich ošetrovatelia majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú poruchy prehĺtania, reči alebo dýchania.

#### Existujúce neuromuskulárne poruchy

Pacienti s neznámymi neuromuskulárnymi poruchami môžu byť vystavení zvýšenému riziku klinicky významných systémových účinkov, vrátane závažnej dysfágie a respiračnej poruchy, po podaní bežných dávok botulínového toxínu typu A. V niektorých z týchto prípadov trvala dysfágia niekoľko mesiacov a vyžadovala zavedenie žalúdočnej vyživovacej sondy (pozri časť 4.3).

Je potrebné postupovať opatrne, ak sa botulínový toxín typu A používa na liečbu pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou alebo s periférnymi neuromuskulárnymi poruchami.

#### Reakcie z precitlivenosti

Po injekčnom podaní botulínového toxínu sa môže veľmi zriedkavo vyskytnúť anafylaktická reakcia. Preto má byť k dispozícii epinefrín (adrenalín) alebo iné antianafylaktické opatrenia.

#### Tvorba protilátok

V priebehu liečby botulínovým toxínom sa môžu vytvoriť protilátky proti botulínovému toxínu typu A. Niektoré z vytvorených protilátok majú neutralizačné účinky, čo môže viesť k zlyhaniu liečby botulínovým toxínom typu A.

Je nevyhnutné, aby sa liek NUCEIVA použil len na liečbu jedného pacienta počas jedného sedenia.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Teoreticky môže byť účinok botulínového toxínu zosilnený aminoglykozidovými antibiotikami, spektinomycínom alebo inými liekmi, ktoré ovplyvňujú neuromuskulárny prenos (napr. neuromuskulárne blokátory).

Vplyv podania rôznych sérotypov botulínových neurotoxínov v rovnakom čase alebo v priebehu niekoľkých mesiacov nie je známy. Nadmerná neuromuskulárna slabosť sa môže zhoršiť po podaní ďalšieho botulínového toxínu pred odznením účinkov predtým podaného botulínového toxínu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii primerané údaje o použití botulínového toxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné, pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Liek NUCEIVA sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

#### Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o tom, či sa liek NUCEIVA vylučuje do materského mlieka. Liek NUCEIVA sa nemá používať počas dojčenia.

#### Fertilita

Vplyv lieku NUCEIVA na plodnosť u ľudí nie je známy. V prípade iného botulínového toxínu typu A sa však preukázalo, že znižuje plodnosť samcov a samíc zvierat.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NUCEIVA má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Existuje potenciálne riziko vzniku asténie, svalovej slabosti, závratu a poruchy videnia, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Po liečbe liekom NUCEIVA sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky vrátane ptózy očného viečka, imunitnej odpovede, vzdialeného rozšírenia toxínu, vzniku alebo zhoršenia neuromuskulárnej poruchy a reakcií z precitlivosti. Medzi nežiaduce účinky najčastejšie hlásené v priebehu liečby patrí bolesť hlavy, ktorá sa vyskytuje u 9,0 % pacientov, a ptóza očného viečka vyskytujúca sa u 1,0 % pacientov.

##### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

**Tabuľka 1** Nežiaduce reakcie súvisiace s podaním lieku NUCEIVA sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov a frekvencia výskytu je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ).

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz	Frekvencia
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest	zriedkavé
Psychické poruchy	depresia	zriedkavé
Poruchy nervovej sústavy	bolesť hlavy	časté
	závraty, migréna, porucha svalového tonusu, porucha reči	menej časté
	dyzestézia, bolesť hlavy, hypoestézia, parestézia, poruchy zmyslového vnímania	zriedkavé
Poruchy oka	ptóza očného viečka	časté
	astenopia, blefarospasmus, ptóza obočia, edém očného viečka, opuch očí, rozmazané videnie	menej časté
	diplopia, suché oko, porucha senzorickej inervácie očných viečok	zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	zriedkavé

Poruchy ciev	návaly horúčavy	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	svrbenie (pruritus)	menej časté
	kožná cysta, erytém, fotosenzitívna reakcia, hromadenie kožného tkaniva, napnutie kože	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové záškľby, muskuloskeletárna bolesť, myalgia, bolesť krku	zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	modriny v mieste podania injekcie, ochorenie podobné chrípke, bolesť v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie	časté
	erytém v mieste podania injekcie, parestézia v mieste podania injekcie, svrbenie (pruritus) v mieste podania injekcie, bolesť, citlivosť	zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	meranie vnútroočného tlaku	zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	kontúzia	menej časté
	opuch po liečebnom postupe, bolesť hlavy v priebehu liečebného postupu	zriedkavé

*Poznámka:* Zriedkavé nežiaduce reakcie sa vyskytli len u 1 z 1 659 pacientov liečených liekom NUCEIVA. Menej časté nežiaduce reakcie sa vyskytli u 2 až 7 pacientov.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Nežiaduce reakcie súvisiace s podávaním injekcie*

Nežiaduce účinky súvisiace s podávaním injekcie, ktoré boli hlásené po podaní lieku NUCEIVA, sa z hľadiska jednotlivých frekvencií vyskytujú menej často, z hľadiska všetkých frekvencií sa vyskytujú často. Patrí sem modrina v mieste podania injekcie, bolesť a opuch v mieste podania injekcie. Zriedkavo sa vyskytujúce reakcie v mieste podania injekcie, ktoré boli hlásené, zahŕňajú erytém, parestéziu, pruritus, bolesť a citlivosť.

##### *Nežiaduce účinky liečiv z triedy botulínového toxínu typu A*

### *Svalová atrofia*

Svalová atrofia sa očakáva po opakovanej liečbe botulínovým toxínom ako sekundárny účinok chabej paralýzy liečených svalov.

### *Rozšírenie toxínu*

Pri používaní botulínového toxínu boli veľmi zriedkavo hlásené nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace s rozšírením toxínu ďalej od miesta podania (napr. svalová slabosť, ťažkosti s dýchaním, dysfágia alebo zápcha) (pozri časť 4.4).

### *Reakcie z precitlivenosti*

Po injekčnom podaní botulínového toxínu sa môže veľmi zriedkavo vyskytnúť anafylaktická reakcia. Preto má byť k dispozícii epinefrín (adrenalín) alebo iné antianafylaktické opatrenia.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy predávkovania

Prejavy predávkovania nemusia byť zjavné ihneď po injekčnom podaní lieku. V prípade náhodného injekčného podania lieku alebo jeho perorálneho užitia má byť pacient niekoľko dní pod lekárskej dohľadom z dôvodu sledovania prejavov a príznakov celkovej slabosti alebo svalovej paralýzy. U pacientov s príznakmi otravy botulínovým toxínom typu A (celková slabosť, ptóza, diplopia, poruchy prehltnutia a reči alebo paréza dýchacích svalov) sa má zvážiť hospitalizácia.

Príliš časté alebo nadmerné podávanie lieku môže zvýšiť riziko tvorby protilátok. Tvorba protilátok môže viesť k zlyhaniu liečby.

Predávkovanie liekom NUCEIVA závisí od dávky, miesta podania injekcie a základných vlastností tkaniva. Neboli pozorované žiadne prípady systémovej toxicity vyplývajúce z neúmyselného injekčného podania botulínového toxínu typu A. Nadmerné dávky môžu spôsobiť lokálnu alebo vzdialenú generalizovanú a závažnú neuromuskulárnu paralýzu. Neboli hlásené žiadne prípady perorálneho užitia botulínového toxínu typu A.

### Postup v prípade predávkovania

V prípade predávkovania má byť pacient pod lekárskej dohľadom z dôvodu sledovania príznakov nadmernej svalovej slabosti alebo svalovej paralýzy. Ak je to potrebné, má sa začať so symptomatickou liečbou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxanciá, iné periférne pôsobiace myorelaxanciá  
ATC kód: M03AX01.

### Mechanizmus účinku

Botulínový toxín typu A (neurotoxín baktérie *Clostridium botulinum*) blokuje periférne uvoľňovanie acetylcholínu na presynaptických cholinergných nervových zakončeniach štiepením proteínu SNAP-



25, ktorý je nevyhnutný na úspešné viazanie a uvoľňovanie acetylcholínu z vezikúl nachádzajúcich sa v nervových zakončeníach, čo vedie k denervácii svalu a k chabej paralýze.

Po podaní injekcie nasleduje začiatkové rýchle vysoko-afinitné naviazanie toxínu na špecifické receptory na povrchu buniek. Potom nasleduje prenos toxínu cez plazmatickú membránu receptormi sprostredkovanou endocytózou. Nakoniec sa toxín uvoľňuje do cytosólu, pričom dochádza k progresívnej inhibícii uvoľňovania acetylcholínu. Klinické prejavy sa objavia do 2 – 3 dní s maximálnym účinkom pozorovaným do 4 týždňov po podaní injekcie.

K regenerácii po intramuskulárnej injekcii dochádza zvyčajne do 12 týždňov po podaní injekcie, keď sa nervové zakončenia obnovia a opäť spoja s platničkami v nervových zakončeníach.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Glabelárne línie*

Do európskej/kanadskej klinickej štúdie bolo zahrnutých 540 pacientov s miernymi až hlbokými glabelárnymi líniami viditeľnými pri maximálnom mračení sa, na ktorých mali ich glabelárne línie významný psychologický vplyv (na náladu, úzkosť alebo symptómy depresie).

Podľa meraní vyšetrujúceho lekára vykonaných v rámci posúdenia hĺbky glabelárnej línie pri maximálnom mračení sa, injekcie lieku NUCEIVA výrazne redukovali hĺbku glabelárných línii pri maximálnom mračení sa o jeden alebo viac stupňov až počas 139 dní.

#### **Tabuľka 2 – Primárny ukazovateľ účinnosti – Hodnoty podľa škály glabelárných línii 0 (žiadne) alebo 1 (jemné) v 30. deň pri maximálnej kontrakcii posúdené vyšetrujúcim lekárom, PP populácia**

Respondenti – primárny ukazovateľ účinnosti	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Úplný rozdiel		
				BOTOX oproti placebo	NUCEIVA oproti placebo	NUCEIVA oproti BOTOXU
Počet	2/48	202/244	205/235			
Percentuálny podiel	4,2 %	82,8 %	87,2 %	78,6 %	83,1 %	4,4 %
(% CI)	(0,0; 9,8)	(78,1; 87,5)	(83,0; 91,5)	(66,5; 85,5)	(70,3; 89,4)	(– 1,9; 10,8)
P-hodnota				< 0,001	< 0,001	

Škála glabelárných línii (glabellar line scale, GLS); 0 = žiadne línie, 1 = jemné línie, 2 = mierne línie, 3 = hlboké línie

Dva dni po podaní injekcie bolo 12,2 % (6/49) pacientov liečených placebom, 57,0 % (139/244) pacientov liečených liekom BOTOX a 54,2 % (130/240) pacientov liečených liekom NUCEIVA posudzovaných vyšetrujúcimi lekármi ako respondenti na liečbu (žiadne alebo jemne hlboké línie pri maximálnom mračení sa).

**Tabuľka 3 – Výskumný ukazovateľ účinnosti – Hodnoty podľa škály glabelárnych línií 0 (žiadne) alebo 1 (jemné) v 30. deň pri maximálnej kontrakcii u pacientov liečených liekom NUCEIVA, posúdené vyšetrujúcim lekárom — porovnanie s východiskovými hodnotami podľa GLS pri maximálnej kontrakcii, ITT populácia**

Východiskové hodnoty podľa GLS pri maximálnej kontrakcii	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 pri maximálnej kontrakcii v 30. deň	GLS = 1 pri maximálnej kontrakcii v 30. deň
2 (mierne)		
Počet	35/62	25/62
Percentuálny podiel	56,5 %	40,3 %
3 (hlboké)		
Počet	41/179	108/179
Percentuálny podiel	22,9 %	60,3 %

Škála glabelárnych línií (glabellar line scale, GLS); 0 = žiadne línie, 1 = jemné línie, 2 = mierne línie, 3 = hlboké línie. Číselné údaje sú založené na počte pacientov so špecifikovanou východiskovou hĺbkou pri maximálnej kontrakcii, ktorí mali východiskové a GLS hodnoty v 30. deň pri maximálnej kontrakcii posúdené vyšetrujúcim lekárom.

**Tabuľka 4 – Výskumný ukazovateľ účinnosti – Hodnoty podľa škály glabelárnych línií 0 (žiadne) alebo 1 (jemné) v 30. deň pri maximálnej kontrakcii u pacientov liečení liekom NUCEIVA, posúdené vyšetrujúcim lekárom — porovnanie s východiskovými kategóriami GLS v pokoji, ITT populácia**

Východisková kategória GLS v pokoji	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 pri maximálnej kontrakcii v 30. deň	GLS = 1 pri maximálnej kontrakcii v 30. deň
≤ 1 (t. j., žiadne alebo jemné)		
Počet	61/103	40/103
Percentuálny podiel	59,2 %	38,8 %
> 1 (t. j., mierne alebo hlboké)		
Počet	15/138	93/138
Percentuálny podiel	10,9 %	67,4 %

Škála glabelárnych línií (glabellar line scale, GLS); 0 = žiadne línie, 1 = jemné línie, 2 = mierne línie, 3 = hlboké línie. Číselné údaje sú založené na počte pacientov so špecifikovanou východiskovou hĺbkou v pokoji, ktorí tiež mali východiskové a GLS hodnoty v 30. deň pri maximálnej kontrakcii posúdené vyšetrujúcim lekárom.

Injekcie lieku NUCEIVA redukovali hĺbku glabelárnych línií v pokoji – výskumný ukazovateľ.

**Tabuľka 5 – Výskumný ukazovateľ účinnosti – Hodnoty podľa škály glabelárnych línií zlepšene o  $\geq 2$  stupeň v 30. deň v pokoji posúdené vyšetrujúcim lekárom, PP populácia**

Respondenti – výskumný ukazovateľ účinnosti	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Úplný rozdiel		
				BOTOX oproti placebu	NUCEIVA oproti placebu	NUCEIVA oproti BOTOXU
Počet	0/27	36/149	32/133			
Percentuálny podiel	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	– 0,1 %
(% CI)	(0,0; 12,8)	(17,5; 31,8)	(17,1; 32,2)	(11,4; 32,3)	(11,3; 32,4)	(– 10,1; 9,9)
P-hodnota				0,003	0,003	0,984

U pacientov starších ako 65 rokov sú klinické údaje o lieku NUCEIVA obmedzené.

Trvanie odpovede v štúdií fázy 3 bolo 139 dní na základe zlepšenia hodnotenia podľa GLS o 1 stupeň. Celkovo 922 pacientov sa zúčastnilo na 2 jednoročných otvorených nekontrolovaných štúdiách a v priebehu týchto štúdií dostal priemerný pacient 3 liečby.

Psychologický vplyv glabelárnych línií bol potvrdený pri vstupe do štúdie a hoci nemohol byť preukázaný priaznivý účinok na psychickú pohodu, pri porovnaní s placebom svedčili výsledky hlásené pacientmi o značnom účinku. Navyše, účinky lieku NUCEIVA na psychickú pohodu a výsledky hlásené pacientmi boli porovnateľné s liekom BOTOX, čo bolo aktívna kontrolná látka použitá v hlavnej štúdií.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní intramuskulárnej injekcie v odporúčanej dávke sa nezistila prítomnosť lieku NUCEIVA v periférnej krvi.

Štúdie týkajúce sa absorpcie, distribúcie, biotransformácie a eliminácie liečiva neboli vykonané kvôli povahe tohto lieku.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

### Reprodukčná toxicita

Potenciálny vplyv lieku NUCEIVA na plodnosť sa u zvierat neskúmal. U gravidných potkanov denné intramuskulárne injekcie s obsahom 0,5; 1 alebo 4 jednotiek/kg počas obdobia organogenézy (od 6. do 16. dňa gravidity) nevyvolali významné toxikologické účinky na gravidné samice ani na embryofetálny vývoj plodu. Účinky na peri-/postnatálny vývoj sa nehodnotili.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

ľudský albumín  
chlorid sodný

## 6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## 6.3 Čas použiteľnosti

### Neotvorená injekčná liekovka

30 mesiacov

### Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa preukázala počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaného pripraveného roztoku pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa rekonštitúcia/riedenie lieku nevykonala/nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (z chlórbutylovej gumy) a s (hliníkovým) uzáverom.

Veľkosť balenia: po 1 kuse.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia sa má vykonávať v súlade so zásadami aseptického metódy. Liek NUCEIVA sa rekonštituuje injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml(0,9 %). Podľa nižšie uvedenej tabuľky riedenia sa množstvo injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) natiahne do injekčnej striekačky, aby sa získal rekonštituovaný roztok s koncentráciou 4 jednotky/0,1 ml.

Množstvo rozpúšťadla [9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného] pridaného do injekčnej liekovky obsahujúcej 100 jednotiek.	Výsledná dávka (jednotky na 0,1 ml)
2,5 ml	4 jednotky

Stredná časť gumovej zátky sa musí očistiť alkoholom.

Roztok sa pripraví tak, že sa rozpúšťadlo pomaly vstrekuje do injekčnej liekovky ihlou cez gumovú zátku a jemným otáčaním liekovky sa zabráni tvorbe bublín. Ak vákuum nenatiahne rozpúšťadlo do injekčnej liekovky, injekčná liekovka sa musí zlikvidovať. Po rekonštitúcii sa má roztok pred použitím vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže len číry bezfarebný roztok bez prítomnosti častíc.

Rekonštituovaný liek NUCEIVA (100 jednotiek/2,5 ml) sa podáva injekčne pomocou sterilnej injekčnej ihly s veľkosťou 30 G. Do každého z piatich miest podania (pozri obrázok 1) sa podajú štyri jednotky (4 jednotky/0,1 ml). Dve injekcie do každého svalu *corrugator supercilii* (zvrášťovač obočia) (zospodu a zvrchu strednej časti) a jedna injekcia do svalu *procerus* (štíhly sval) s celkovou dávkou

20 jednotiek.

Je nevyhnutné, aby sa liek NUCEIVA použil len na liečbu jedného pacienta počas jedného sedenia.

**Postup, ktorý sa musí dodržať s cieľom bezpečne zlikvidovať injekčné liekovky, injekčné striekačky a použitý materiál:**

Ihneď po použití a pred likvidáciou sa musí nepoužitý rekonštituovaný roztok lieku NUCEIVA v injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke inaktivovať 2 ml zriedeného roztoku chlórnanu sodného s koncentráciou 0,5 % alebo 1 % (Javelov roztok) a má sa zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Použité injekčné liekovky, injekčné striekačky a materiál sa nesmú vyprázdniť a musia sa zlikvidovať vo vhodných nádobách ako zdravotnícky biologicky nebezpečný odpad v súlade s miestnymi požiadavkami.

**Odporúčania v prípade nehody pri zaobchádzaní s botulínovým toxínom:**

V prípade nehody pri zaobchádzaní s liekom, v stave vákuovo vysušeného lieku alebo v rekonštituovanom stave sa musia ihneď zaviesť príslušné opatrenia uvedené nižšie.

- Toxín je veľmi citlivý na teplo a určité chemické látky.
- Akýkoľvek rozliaty liek sa musí utrieť: absorpčným materiálom nasiaknutým v roztoku chlórnanu sodného (Javelov roztok) v prípade vákuovo vysušeného lieku, alebo suchým absorpčným materiálom v prípade rekonštituovaného lieku.
- Kontaminované plochy sa musia očistiť absorpčným materiálom nasiaknutým v roztoku chlórnanu sodného (Javelov roztok) a následne osušiť.
- Ak sa injekčná liekovka rozbije, opatrne pozbierajte kusy skla a utrite liek, ako sa uvádza vyššie, aby ste zabránili porezaniu kože.
- Ak sa liek dostane do styku s kožou, umyte miesto roztokom chlórnanu sodného a dôkladne opláchnite veľkým množstvom vody.
- Ak liek zasiahne oči, dôkladne ich opláchnite veľkým množstvom vody alebo roztokom na výplach očí.

Ak sa poraní osoba podávajúca injekciu (porezanie, pichnutie), postupujte podľa vyššie uvedených pokynov a vykonajte príslušné zdravotné opatrenia.

Tieto pokyny na použitie lieku, zaobchádzanie s ním a na jeho likvidáciu sa musia prísne dodržiavať.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

EvolusPharmaLtd  
70 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1364/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. september 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

DaewoongPharmaceutical Co. Limited  
35-14 Jeyakgongdan 4-gil  
Hyangnam-eup  
Hwaseong-si  
Gyeonggi-do  
18623  
KÓREJSKÁ REPUBLIKA

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Baggerman Farmanet N.V.  
Barrierweg 3G  
5622 CL Eindhoven  
HOLANDSKO

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku



dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
Zavedenie <i>in vitro</i> metódy ako náhrady za test účinnosti hotového lieku NUCEIVA.	September 2021

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

NUCEIVA 100 jednotiek prášok na injekčný roztok  
botulínový toxín typu A

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 jednotiek botulínového toxínu typu A.  
Po rekonštitúcii obsahuje každých 0,1 ml roztoku 4 jednotky.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ľudský albumín, chlorid sodný

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok  
1 injekčná liekovka

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intramuskulárne použitie  
Na jednorazové použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP  
Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Evolus Pharma Limited  
70 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1364/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

NUCEIVA 100 jednotiek prášok na injekčný roztok  
botulínový toxín typu A  
intramuskulárne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

100 jednotiek

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### NUCEIVA 100 jednotiek prášok na injekčný roztok

botulínový toxín typu A

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je NUCEIVA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek NUCEIVA
3. Ako používať liek NUCEIVA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek NUCEIVA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je NUCEIVA a na čo sa používa

NUCEIVA obsahuje liečivo botulínový toxín typu A.

Zabraňuje sťahovaniu svalov a spôsobuje dočasné ochabnutie svalov. Účinkuje prostredníctvom blokovania prenosu nervových vzruchov do svalov, do ktorých bol liek podaný.

NUCEIVA sa používa na dočasné zlepšenie vzhľadu vertikálnych vrások medzi obočiami. Používa sa u dospelých vo veku do 65 rokov, na ktorých majú tieto tvárové vrásky vážny psychologický vplyv.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek NUCEIVA

**NUCEIVA sa nesmie používať**

- ak ste alergický na botulínový toxín typu A alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte myasténiu gravis alebo Lambertov-Eatonov syndróm (dlhodobé ochorenia postihujúce svaly),
- ak máte infekciu alebo zápal v navrhovaných miestach podania injekcie.

**Upozornenia a opatrenia**

Veľmi zriedkavo sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky pravdepodobne súvisiace s rozšírením botulínového toxínu ďalej od miesta podania injekcie (napr. svalová slabosť, ťažkosti pri prehĺtaní alebo sa do dýchacích ciest môže dostať potrava alebo tekutina). U pacientov, ktorí dostávajú odporúčané dávky, sa môže vyskytnúť zvýšená svalová slabosť.

Ak máte po liečbe týmto liekom ťažkosti s prehĺtaním, rečou alebo dýchaním, **ihneď vyhľadajte svojho lekára.**

- Liek NUCEIVA sa neodporúča používať u pacientov, ktorí už niekedy mali problémy s prehĺtaním (dysfágia) a dýchaním.



- Príliš časté alebo nadmerné dávky lieku môžu viesť k tvorbe protilátok. Tvorba protilátok môže spôsobiť, že botulínový toxín typu A nebude účinkovať ani pri ďalších použitíach. Na to, aby sa tomu zabránilo, musí byť medzi dávkami trojmesačná prestávka.
- Po injekčnom podaní botulínového toxínu sa veľmi zriedkavo môže objaviť alergická reakcia.
- Po liečbe sa môže vyskytnúť pokles očného viečka.

Povedzte svojmu lekárovi ak:

- ste mali problémy s predchádzajúcimi injekciami botulínového toxínu,
- ste nepozorovali žiadne výrazné zmiernenie vašich vrások jeden mesiac po prvej liečbe,
- máte určité ochorenia postihujúce váš nervový systém (ako je amyotrofická laterálna skleróza alebo motorická neuropatia),
- máte zápal v navrhovaných miestach podania injekcie,
- sú svaly, do ktorých sa má injekčne podať liek slabé alebo ochabnuté,
- máte poruchu zrážania krvi, keďže injekčné podanie môže spôsobiť tvorbu modrín.

### **Deti a dospelí**

Použitie lieku NUCEIVA sa neodporúča u pacientov vo veku do 18 rokov.

### **Iné lieky a NUCEIVA**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neodporúča sa súbežné použitie botulínového toxínu s aminoglykozidovými antibiotikami, spektinomycínom alebo inými liekmi, ktoré bránia prenosu nervových vzruchov na sval.

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nedávno dostali injekciu lieku obsahujúceho botulínový toxín (liečivo lieku NUCEIVA), pretože to môže výrazne zvýšiť účinok lieku NUCEIVA.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Použitie lieku NUCEIVA sa neodporúča počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Liek NUCEIVA sa neodporúča podávať dojčiacim ženám.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov môžu byť v dôsledku svalovej slabosti, závratov a poruchy videnia po podaní tohto lieku nebezpečné. Vyhýbajte sa vedeniu vozidiel a obsluhu strojov, kým tieto účinky neustúpia.

### **NUCEIVA obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednorazovej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať liek NUCEIVA**

Jednotlivé dávky lieku NUCEIVA nie sú zameniteľné s jednotlivými dávkami iných prípravkov obsahujúcich botulínový toxín.

Liek NUCEIVA majú injekčne podávať iba lekári s príslušnou kvalifikáciou a odbornými znalosťami v liečbe glabulárnych vrások pri maximálnom mrazení sa.

Obvyklá dávka lieku NUCEIVA obsahuje 20 jednotiek. Injekčne vám bude podaný odporúčaný objem 0,1 mililiter (ml) (4 jednotky) lieku NUCEIVA do každého z piatich miest podania.

K redukcii hĺbky vrások medzi obočiami obvykle dochádza po niekoľkých dňoch od liečby.

Interval medzi jednotlivými liečbami určí váš lekár.

#### Ako sa liek NUCEIVA podáva

NUCEIVA sa injekčne podáva do svalov (intramuskulárne podanie), priamo do postihnutej oblasti nad a medzi obočiami.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vo všeobecnosti sa vedľajšie účinky prejavia počas prvých pár dní po podaní injekcie a sú dočasné. Väčšina vedľajších účinkov je mierne závažná až stredne závažná.

Ak máte po liečbe liekom NUCEIVA akékoľvek ťažkosti s dýchaním, prehĺtaním alebo rečou, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Ak sa u vás vyskytne žihľavka, opuch vrátane opuchu tváre alebo hrdla, dýchavičnosť, pocit slabosti a skrátенý dych, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku je opísaná v nasledujúcich kategóriách:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)	Bolesť hlavy, svalová nevyváženosť spôsobujúca vyvýšené alebo asymetrické obočie, pokles očného viečka, modrina v mieste podania injekcie
Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)	Porucha zmyslového vnímania, mierna bolesť hlavy, suché oko, opuch očného viečka, opuch očného okolia, zášklby svalov, v mieste podania injekcie: začervenanie, bolesť, trpnutie

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať liek NUCEIVA**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### Neotvorená injekčná liekovka

Nepoužívajte liek NUCEIVA po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatulke po EXP.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo NUCEIVA obsahuje

- Liečivo je: 100 jednotiek botulínového toxínu typu A.
- Ďalšie zložky sú ľudský albumín a chlorid sodný.

### Ako vyzerá NUCEIVA a obsah balenia

Liek NUCEIVA sa dodáva ako biely prášok na injekčný roztok v priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

EvolusPharmaLimited  
70 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Írsko

### Výrobcovia

Baggerman Farmanet N.V.  
Barrierweg 3G  
5622 CL Eindhoven  
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.**

---

### Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov:

Jednotky botulínového toxínu **nie sú zameniteľné v rámci jednotlivých liekov**. Odporúčané dávky v jednotkách sú odlišné od iných prípravkov obsahujúcich botulínový toxín.

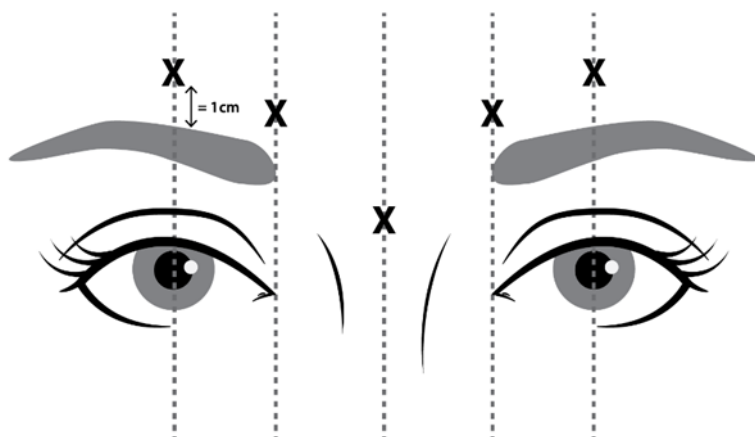
Rekonštitúcia sa má vykonávať v súlade so správnou klinickou praxou, najmä v súlade so zásadami aseptickkej metódy. Liek NUCEIVA sa rekonštituuje injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Množstvo 2,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa natiahne do injekčnej striekačky, aby sa získal rekonštituovaný injekčný roztok s koncentráciou 4 jednotky/0,1 ml.

Množstvo rozpúšťadla [(0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml] pridaného do injekčnej liekovky obsahujúcej 100 jednotiek	Výsledná dávka (jednotiek na 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 jednotiek

Stredná časť gumovej zátky sa musí očistiť alkoholom. Rozpúšťadlo pomaly vstrekuje do injekčnej liekovky ihlou cez gumovú zátku a jemným otáčaním liekovky zabráňte tvorbe bublín. Ak vákuum nenatiahne rozpúšťadlo do injekčnej liekovky, injekčná liekovka sa musí zlikvidovať. Po rekonštitúcii injekčný roztok pred použitím vizuálne skontrolujte a overte, či je tento roztok číry bezfarebný a bez prítomnosti častíc.

Rekonštituovaný liek NUCEIVA (100 jednotiek/2,5 ml) sa podáva injekčne pomocou sterilnej injekčnej ihly s veľkosťou 30 G. Do každého z piatich miest podania (pozri obrázok 1) sa podajú štyri jednotky (4 jednotky/0,1 ml): dve injekcie do každého svalu *corrugator supercilii* (zvršťovač obočia) (zospodu a zvrchu strednej časti) a jedna injekcia do svalu *procerus* (šťihly sval) s celkovou dávkou 20 jednotiek.

Obrázok 1 Miesta podania injekcie



Na zníženie rizika ptózy očného viečka sa majú vykonať tieto opatrenia:

- Zabráňte podaniu injekcie v blízkosti svalu *levator palpebrae superioris* (zdvíhač horného viečka) najmä u pacientov s veľkými komplexmi sťahovača obočia (*depressor supercilii*).
- injekcie do laterálneho svalu *corrugator* sa majú podávať aspoň 1 cm nad nadočnicový oblúk.
- Zabezpečte, aby podaný objem bol presný/podaná dávka bola presná a pokiaľ je to možné minimálny/minimálna.

**Postup, ktorý sa musí dodržať s cieľom bezpečne zlikvidovať injekčné liekovky, injekčné striekačky a použitý materiál:**

Ihneď po použití a pred likvidáciou sa musí nepoužitý rekonštituovaný injekčný roztok lieku NUCEIVA v injekčnej liekovke a/alebo v injekčnej striekačke inaktivovať 2 ml zriedeného roztoku chlórnanu sodného s koncentráciou 0,5 % alebo 1 %. Po inaktivácii zlikvidujte v súlade s miestnymi požiadavkami.

Použitie injekčné liekovky, injekčné striekačky a materiál sa nesmú vyprázdniť a musia sa zlikvidovať vo vhodných nádobách v súlade s miestnymi požiadavkami.

**Odporúčania v prípade nehody pri zaobchádzaní s botulínovým toxínom:**

V prípade nehody pri zaobchádzaní s liekom, v stave vákuovo vysušeného lieku alebo v rekonštituovanom stave sa musia ihneď zaviesť príslušné opatrenia uvedené nižšie.

- Toxín je veľmi citlivý na teplo a určité chemické látky.
- Akýkoľvek rozliaty liek sa musí utrieť: absorpčným materiálom nasiaknutým v roztoku chlórnanu sodného (Javelov roztok) v prípade vákuovo vysušeného lieku, alebo suchým absorpčným materiálom v prípade rekonštituovaného lieku.
- Kontaminované plochy sa musia očistiť absorpčným materiálom nasiaknutým v roztoku chlórnanu sodného (Javelov roztok) a následne osušiť.
- Ak sa injekčná liekovka rozbije, opatrne pozbierajte kusy skla a utrite liek, ako sa uvádza vyššie, aby ste zabránili porezaniu kože.
- Ak liek vystreknete na seba, umyte miesto roztokom chlórnanu sodného a dôkladne opláchnite veľkým množstvom vody.
- Ak liek zasiahne oči, dôkladne ich opláchnite veľkým množstvom vody alebo roztokom na výplach očí.

- Ak sa poraní osoba podávajúca injekciu (porezanie, pichnutie), postupujte podľa vyššie uvedených pokynov a vykonajte príslušné zdravotné opatrenia podľa podanej dávky.

Tieto pokyny na použitie lieku, zaobchádzanie s ním a na jeho likvidáciu sa musia prísne dodržiavať.