

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**



Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

NUCEIVA 50 enot prašek za raztopino za injiciranje  
NUCEIVA 100 enot prašek za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 enot botulinskega toksina tipa A, ki ga proizvaja bakterija *Clostridium botulinum*.

Ena viala vsebuje 100 enot botulinskega toksina tipa A, ki ga proizvaja bakterija *Clostridium botulinum*.

Po rekonstituciji 0,1 ml raztopine vsebuje 4 enote.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.

Bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo NUCEIVA je indicirano za začasno izboljšanje videza zmerno do močno izraženih navpičnih gub med obrvmi, vidnih pri najmočnejšem mrščenju čela (glabelarne gube), če ima močna izraženost navedenih obraznih gub pri odraslih, mlajših od 65 let, pomemben psihološki vpliv.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo NUCEIVA lahko dajo samo zdravniki, ki so ustrezno usposobljeni in imajo strokovno znanje o odpravljanju glabelarnih gub in uporabi potrebne opreme.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek injiciranja na mišično mesto je 4 enote/0,1 ml. Pet mest injiciranja (glejte sliko 1): po dve injiciranji v vsako mišico nagubalko obrvi (*m. corrugator*) (medialno navzdol in medialno navzgor) ter eno injiciranje v mišico *m. procerus* v skupnem odmerku 20 enot.

Enote botulinskega toksina med posameznimi zdravili niso zamenljive. Priporočeni odmerki se razlikujejo od odmerkov drugih zdravil z botulinskim toksinom.

Če se med prvim zdravljenjem ne pojavijo neželeni učinki, se lahko opravi dodatno zdravljenje, vendar pa morajo med prvim in ponovljenim zdravljenjem preteči najmanj trije meseci.

Če se v enem mesecu po prvem injiciranju pokaže, da zdravljenje ni bilo uspešno (brez vidnega izboljšanja glabelarnih gub pri najmočnejšem mrščenju), pridejo v poštev naslednji pristopi:

- proučitev vzrokov za neuspeh, npr. neustrezna tehnika injiciranja, injiciranje v neprave mišice in nastajanje protiteles, ki nevtralizirajo botulinski toksin;
- ponovna ocena ustreznosti zdravljenja z botulinskim toksinom tipa A.

Učinkovitost in varnost ponovnih injiciranj v obdobju, ki bi presegalo 12 mesecev, nista bili ocenjeni.

#### *Starejši bolniki*

Za zdravilo NUCEIVA pri bolnikih, starejših od 65 let, so na voljo omejeni klinični podatki (glejte poglavje 5.1). Uporaba zdravila NUCEIVA pri bolnikih, starejših od 65 let, ni priporočljiva.

Za uporabo pri starejših odmerka ni treba posebej prilagoditi.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo NUCEIVA ni namenjeno uporabi pri pediatrični populaciji.

#### Način uporabe

Intramuskularna uporaba.

Zdravilo NUCEIVA se po rekonstituciji lahko uporabi za zdravljenje samo enega bolnika med eno terapijo.

#### *Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Za navodila za uporabo, previdnostne ukrepe pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila, rokovanje z vialami in njihovo odlaganje glejte poglavje 6.6.

Paziti je treba, da se zdravilo NUCEIVA med injiciranjem v vertikalne gube med obrvmi, vidne pri najmočnejšem mrščenju (znane tudi kot glabelarne gube), ne injicira v krvno žilo (glejte poglavje 4.4).

Preprečiti je treba fizično dotikanje (npr. drgnjenje) mesta injiciranja takoj po dajanju zdravila.

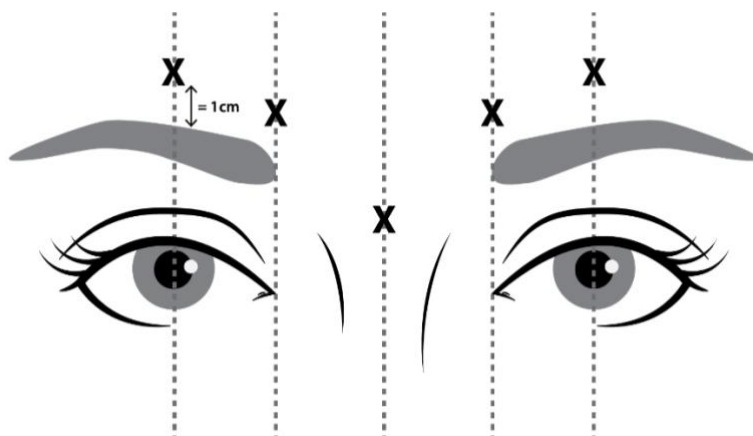
#### *Navodila za uporabo zdravila za glabelarne gube, vidne pri najmočnejšem mrščenju*

Rekonstituirano zdravilo NUCEIVA (50 enot/1,25 ml; 100 enot/2,5 ml) se injicira s sterilno iglo velikosti 30 G.

Za zmanjšanje zapletov zaradi ptoze očesne veke je treba sprejeti naslednje ukrepe:

- po dve injiciranji je treba dati v vsako mišico nagubalko obrvi (*m. corrugator supercilii*) (navzdol medialno in navzgor medialno) ter eno injiciranje v mišico *m. procerus* v skupnem odmerku 20 enot;
- preprečiti je treba injiciranje v bližino mišice dvigalke zgornje veke (*m. levator palpebrae superioris*), zlasti pri bolnikih z izrazitejšimi depresorji obrvi (*m. depressor supercilii*);
- lateralni injiciranji v *m. corrugator* je treba opraviti vsaj 1 cm nad obrvnim lokom.

Slika 1: Točke injiciranja



### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;  
splošne motnje mišične dejavnosti (npr. miastenija gravis ali Lambert-Eatonov sindrom);  
okužba ali vnetje na predlaganih mestih injiciranja.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Splošno

Pred dajanjem zdravila NUCEIVA je treba razumeti anatomijo in anatomske orientacijske točke mišic *procerus* in *corrugator supercilli* ter okolišnje žilne in živčne strukture na glabelarnem predelu. Preprečiti je treba injiciranje v ranljive anatomske strukture, kot so živci in krvne žile.

Z injiciranjem so povezani lokalizirana bolečina, vnetje, mravljinčenje, hipestezija, občutljivost, otekanje/edem, eritem, lokalizirana okužba, krvavitev in/ali modrice. Bolečina in/ali anksioznost zaradi injekcijske igle sta povzročili vazovagalne reakcije, vključno s prehodno simptomatsko hipotenzijo in sinkopo.

Če ciljna mišica izkazuje izrazito šibkost ali atrofijo, je potrebna previdnost.

Paziti je treba, da se zdravilo NUCEIVA med injiciranjem v glabelarne gube, vidne pri najmočnejšem mrščenju, ne injicira v krvno žilo (glejte poglavje 4.2).

Obstaja tveganje ptoze očesne veke po zdravljenju (glejte poglavje 4.2).

Previdnost je potrebna, če je prišlo do zapletov pri predhodnih injiciranjih botulinskega toksina.

#### Hemoragične motnje

Previdnost je potrebna, če se zdravilo NUCEIVA uporablja pri bolnikih s hemoragičnimi motnjami, saj injiciranje lahko povzroči modrice.

#### Širjenje učinka toksina lokalno in daleč od mesta injiciranja

O neželenih učinkih, morebitno povezanih s širjenjem botulinskega toksina daleč od mesta injiciranja, se je zelo redko poročalo (glejte poglavje 4.8). Težave s požiranjem in dihanjem so resne in se lahko končajo s smrtjo. Injiciranje zdravila NUCEIVA ni priporočljivo pri bolnikih, ki so že imeli disfagijo in aspiracijo.

Bolnikom ali skrbnikom je treba svetovati, naj poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč, če se pojavijo težave pri požiranju, govoru ali dihanju.

### Predhodne živčno-mišične motnje

Pri bolnikih z neprepoznanimi živčno-mišičnimi motnjami je lahko pri običajnih odmerkih botulinskega toksina tipa A tveganje za pojav klinično pomembnih sistemskih učinkov večje, vključno z resno disfagijo in dihalno stisko. V nekaterih od teh primerov je disfagija trajala več mesecev in zahtevala vstavitvev gastrične sonde za hranjenje (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna tudi pri uporabi botulinskega toksina tipa A za zdravljenje bolnikov z amiotrofično lateralno sklerozo ali perifernimi živčno-mišičnimi motnjami.

### Preobčutljivostne reakcije

Po injiciranju botulinskega toksina lahko zelo redko nastopi anafilaktična reakcija, zato morajo biti na voljo epinefrin (adrenalin) ali drugi ukrepi proti anafilaktičnim reakcijam.

### Nastajanje protiteles

Med zdravljenjem z botulinskim toksinom se lahko razvijejo protitelesa proti botulinskemu toksinu tipa A. Nekatera nastala protitelesa so nevtralizacijska, zaradi česar je lahko zdravljenje z botulinskim toksinom tipa A neuspešno.

Zdravilo NUCEIVA je obvezno treba uporabiti za zdravljenje samo enega bolnika med eno terapijo.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Učinek botulinskega toksina bi se teoretično lahko povečal z aminoglikozidnimi antibiotiki, spektinomycinom ali drugimi zdravili, ki motijo živčno-mišični prenos (npr. živčno-mišični blokatorji).

Učinek hkratnega dajanja različnih serotipov botulinskega nevrotoksina ali dajanja v nekajmesečnem razmiku ni znan. Prekomerna živčno-mišična oslabelost se lahko stopnjuje, če se uporabi drug botulinski toksin pred prenehanjem učinkovanja predhodno uporabljenega botulinskega toksina.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi botulinskega toksina tipa A pri nosečnicah ni. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih niso zadostne (glejte poglavje 5.3). Zdravila NUCEIVA ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

### Dojenje

Informacij, ali se zdravilo NUCEIVA izloča v materino mleko, ni na voljo. Zdravilo NUCEIVA se ne sme uporabljati med dojenjem.

### Plodnost

Učinek zdravila NUCEIVA na plodnost pri ljudeh ni znan. Za drug botulinski toksin tipa A je bilo dokazano, da poslabša plodnost samcev in samic.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo NUCEIVA ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Obstaja potencialno tveganje za astenijo, mišično oslabeledost, omotico in motnje vida, kar lahko vpliva na vožnjo in upravljanje strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo po zdravljenju z zdravilom NUCEIVA, vključujejo ptozo očesne veke, imunski odziv, širjenje toksina daleč od mesta injiciranja, razvoj ali poslabšanje živčno-mišične motnje in preobčutljivostne reakcije. Neželeni učinki med zdravljenjem, o katerih so najpogosteje poročali, so glavobol, ki se je pojavil pri 9 % bolnikov, sledi pa mu ptoza očesne veke, ki se je pojavila pri 1 % bolnikov.

##### Preglednica neželenih učinkov

**Preglednica 1** Neželeni učinki, povezani z zdravilom NUCEIVA, so razvrščeni po organskih sistemih in pogostosti, ki je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostost
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužbe zgornjih dihal	Redki
Psihiatrične motnje	Depresija	Redki
Bolezni živčevja	Glavobol	Pogosti
	Omotica, migrena, motnje mišičnega tonusa, motnje govora	Občasni
	Disestezija, neprijeten občutek v glavi, hipestezija, mravljinčenje, senzorične motnje	Redki
Očesne bolezni	Ptoza očesne veke	Pogosti
	Astenopija, blefarospazem, ptoza obrvi, edem očesne veke, otekanje oči, zamegljen vid	Občasni
	Diplopija, suhe oči, senzorične motnje očesne veke	Redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Vrtoglavica	Redki
Žilne bolezni	Rdečica	Redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa	Redki

Bolezni prebavil	Driska	Redki
Bolezni kože in podkožja	Srbenje	Občasni
	Dermalna cista, eritem, preobčutljivostna reakcija na svetlobo, kožni vozliči, zategovanje kože	Redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mišično trzanje, mišično-skeletna bolečina, mialgija, bolečine v vratu	Redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pojav modric na mestu injiciranja, bolezen, podobna gripi, pojav modric na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja	Pogosti
	Mesto injiciranja: eritem, mravljinčenje na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, bolečina, občutljivost	Redki
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Kontuzija	Občasni
	Oteklina po posegu, glavobol zaradi posega	Redki
Preiskave	Preskus intraokularnega tlaka	Redki

**Opomba:** Od 1659 oseb, zdravljenih z zdravilom NUCEIVA, so se redki primeri pojavili pri samo eni osebi. Občasni primeri so se pojavili pri dveh do sedmih osebah.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Neželeni učinki, povezani z aplikacijo*

Neželeni učinki, povezani z aplikacijo, o katerih so poročali po dajanju zdravila NUCEIVA, so posamezno občasni, če se seštejejo, pa pogosti. Vključujejo modrice na mestu aplikacije in injiciranja, bolečino na mestu injiciranja in oteklino na mestu injiciranja. Redki primeri neželenih učinkov na mestu injiciranja, o katerih so poročali, vključujejo eritem, mravljinčenje, srbenje, bolečino in občutljivost.

##### *Neželeni učinki skupine zdravil, ki vsebujejo botulinski toksin tipa A*

##### *Atrofija mišic*

Po ponovljenem zdravljenju z botulinom se poleg flakcidne paralize zdravljenih mišic pričakuje atrofija mišic.

##### *Širjenje toksina*

Zelo redko so poročali o neželenih učinkih, ki so morebitno povezani s širjenjem botulinskega toksina daleč od mesta aplikacije (npr. mišična oslabeledost, težave z dihanjem, disfagija ali zaprtost) (glejte poglavje 4.4).

### *Preobčutljivostne reakcije*

Po injiciranju botulinskega toksina lahko zelo redko nastopi anafilaktična reakcija, zato morajo biti na voljo adrenalin ali drugi ukrepi proti anafilaktičnim reakcijam.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila nacionalnemu centru za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi prevelikega odmerjanja

Znaki prevelikega odmerjanja se morda ne pokažejo takoj po injiciranju. Če pride do nenamernega injiciranja ali zaužitja, mora biti bolnik več dni pod zdravniškim nadzorom, da se ugotovijo morebitni znaki in simptomi splošne oslabelosti ali mišične paralize. Bolnike s simptomi zastrupitve z botulinskim toksinom tipa A (splošna oslabelost, ptoza, diplopija, motnje pri požiranju in govoru ali pareza dihalnih mišic) je treba sprejeti v bolnišnico.

S prebogostim ali prevelikim odmerjanjem se lahko poveča tveganje za nastanek protiteles, zaradi česar je lahko zdravljenje neuspešno.

Preveliko odmerjanje zdravila NUCEIVA je odvisno od odmerka, mesta injiciranja in osnovnih lastnosti tkiva. Primeri sistemske toksičnosti zaradi nenamernega injiciranja botulinskega toksina tipa A niso bili ugotovljeni. Preveliki odmerki lahko povzročijo generalizirano in globoko nevro-muskulatorno paralizo na mestu injiciranja ali daleč od njega. O primerih zaužitja botulinskega toksina tipa A se ni poročalo.

### Ravnanje pri prevelikem odmerjanju

V primeru prevelikega odmerjanja mora biti bolnik pod zdravniškim nadzorom, da se ugotovijo morebitni simptomi prekomerne mišične oslabelosti ali mišične paralize. Po potrebi je treba začeti simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: mišični relaksanti, drugi periferno delujoči mišični relaksanti, oznaka ATC: M03AX01.

### Mehanizem delovanja

Botulinski toksin tipa A (nevrotoksin bakterije *Clostridium botulinum*) blokira periferno sproščanje acetilholina iz holinergetičnih presinaptičnih živčnih končičev s cepljenjem proteina SNAP-25, ki je nujen za uspešno kopičenje in sproščanje veziklov iz mešičkov živčnih končičev. To povzroči mišično denervacijo in flakcidno paralizo.

Po injiciranju pride najprej do hitre, visokoafinitetne vezave toksina na specifične receptorje na celični površini. Temu sledi prehod toksina prek celične membrane z receptorsko posredovano endocitozo. Na koncu se toksin sprosti v citosol. Proces spremlja progresivno zaviranje sproščanja acetilholina. Klinični znaki se pokažejo v dveh do treh dneh, največji učinek pa je viden v štirih tednih po injiciranju.



Po intramuskularnem injiciranju se prvotno stanje običajno vzpostavi v 12 tednih po injiciranju, ko vzbrstijo živčni končiči in se ponovno povežejo z motoričnimi ploščicami.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Glabeledarne gube*

V evropsko-kanadsko klinično študijo je bilo vključenih 540 bolnikov z zmerno do močno izraženimi glabeledarnimi gubami, vidnimi pri najmočnejšem mrščenju, ki so menili, da imajo njihove glabeledarne gube pomemben psihološki vpliv (na razpoloženje, simptome anksioznosti/depresivnosti).

Z injiciranjem zdravila NUCEIVA se je za do 139 dni bistveno, za eno točko ali več, zmanjšala izraženost glabeledarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju, kar je bilo izmerjeno z raziskovalčevo oceno izraženosti glabeledarnih gub pri najmočnejšem mrščenju.

#### **Preglednica 2 – Primarni opazovani dogodek učinkovitosti – rezultat po lestvici za glabeledarne gube 0 (brez gub) ali 1 (blaga izraženost) pri najmočnejšem mrščenju, na podlagi ocene, ki jo je opravil raziskovalec na 30. dan, za populacijo PP**

Bolniki, ki so se odzvali, kar zadeva primarni opazovani dogodek učinkovitosti	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolutna razlika		
				BOTOX v primerjavi s placebom	NUCEIVA v primerjavi s placebom	NUCEIVA v primerjavi z zdravilom BOTOX
Število	2/48	202/244	205/235			
Odstotek	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-vrednost				< 0,001	< 0,001	

Lestvica za glabeledarne gube (GLS – Glabellar Lines Score); 0 = brez gub, 1 = blaga izraženost, 2 = zmerna izraženost, 3 = močna izraženost

Raziskovalci so menili, da se je dva dni po injiciranju na zdravljenje odzvalo 12,2 % (6/49) bolnikov, zdravljenih s placebom, 57,0 % (139/244) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Botox, in 54,2 % (130/240) bolnikov, zdravljenih z zdravilom NUCEIVA (brez gub ali blaga izraženost pri najmočnejšem mrščenju).

**Preglednica 3 – Eksplorativni opazovani dogodek učinkovitosti – rezultat po lestvici za glabelarne gube 0 (brez gub) ali 1 (blaga izraženost) pri najmočnejšem mrščenju, na podlagi ocene, ki jo je opravil raziskovalec na 30. dan, za osebe, zdravljene z zdravilom NUCEIVA, glede na izhodiščne rezultate GLS pri najmočnejšem mrščenju, populacija ITT**

Izhodiščni rezultati GLS pri najmočnejšem mrščenju	NUCEIVA (N=245)	
	GLS = 0 na 30. dan pri najmočnejšem mrščenju	GLS = 1 na 30. dan pri najmočnejšem mrščenju
2 (zmerna izraženost)		
Število	35/62	25/62
Odstotek	56,5 %	40,3 %
3 (močna izraženost)		
Število	41/179	108/179
Odstotek	22,9 %	60,3 %

Lestvica za glabelarne gube (GLS); 0 = brez gub, 1 = blaga izraženost, 2 = zmerna izraženost, 3 = močna izraženost. Imenovalci temeljijo na številu oseb z določeno izhodiščno izraženostjo pri najmočnejšem mrščenju, pri katerih je bil na voljo tako izhodiščni rezultat kot rezultat na 30. dan pri najmočnejšem mrščenju na podlagi raziskovalčeve ocene

**Preglednica 4 – Eksplorativni opazovani dogodek učinkovitosti – rezultat po lestvici za glabelarne gube 0 (brez gub) ali 1 (blaga izraženost) pri najmočnejšem mrščenju, na podlagi ocene, ki jo je opravil raziskovalec na 30. dan, za osebe, zdravljene z zdravilom NUCEIVA, glede na izhodiščne kategorije GLS v mirovanju, populacija ITT**

Izhodiščna kategorija GLS v mirovanju	NUCEIVA (N=245)	
	GLS = 0 na 30. dan pri najmočnejšem mrščenju	GLS = 1 na 30. dan pri najmočnejšem mrščenju
≤1 (tj. brez gub ali blaga izraženost)		
Število	61/103	40/103
Odstotek	59,2 %	38,8 %
>1 (tj. zmerna ali močna izraženost))		
Število	15/138	93/138
Odstotek	10,9 %	67,4 %

Lestvica za glabelarne gube (GLS); 0 = brez gub, 1 = blaga izraženost, 2 = zmerna izraženost, 3 = močna izraženost. Imenovalci temeljijo na številu oseb z določeno izhodiščno izraženostjo v mirovanju, pri katerih je bil na voljo tako izhodiščni rezultat GLS kot rezultat GLS na 30. dan pri najmočnejšem mrščenju na podlagi raziskovalčeve ocene.

Z injiciranjem zdravila NUCEIVA se zmanjša tudi izraženost glabelarnih gub v mirovanju, eksplorativni opazovani dogodek.

**Preglednica 5 – Eksplorativni opazovani dogodek učinkovitosti – za  $\geq 2$  točki boljši rezultat na lestvici za glabelarne gube v mirovanju na 30. dan na podlagi ocene raziskovalca, populacija PP**

Bolniki, ki so se odzvali, kar zadeva eksplorativni opazovani dogodek učinkovitosti	Absolutna razlika					
	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	BOTOX v primerjavi s placebom	NUCEIVA v primerjavi s placebom	NUCEIVA v primerjavi z zdravilom BOTOX
Število	0/27	36/149	32/133			
Odstotek	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-vrednost				0,003	0,003	0,984

Pri bolnikih, starejših od 65 let, so za zdravilo NUCEIVA na voljo omejeni klinični podatki iz faze 3.

Odziv na podlagi izboljšanja za 1 točko na lestvici GLS je v tretji fazi študije trajal 139 dni. Skupno 922 bolnikov je sodelovalo v dveh enoletnih odprtih nekontroliranih študijah. Med njihovim trajanjem je povprečen bolnik prejel tri zdravljenja.

Na začetku študij je bil potrjen psihološki vpliv glabelarnih gub in čeprav ugodnega vpliva na psihično dobro počutje ni bilo mogoče dokazati, so bili zabeleženi pomembni vplivi na rezultate, o katerih so poročali bolniki, v primerjavi s placebom. Poleg tega so bili vplivi zdravila NUCEIVA na psihično dobro počutje in rezultate, o katerih so poročali bolniki, primerljivi z zdravilom BOTOX, aktivno kontrolo, uporabljeno v ključni študiji.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo NUCEIVA po njegovem intramuskularnem injiciranju v priporočenem odmerjanju v periferni krvi ni bilo zaznano.

Študije absorpcije, porazdelitve, biotransformacije in izločanja (ADME) za učinkovino niso bile opravljene zaradi narave tega zdravila.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Toksičnost za razmnoževanje

Morebitni učinek zdravila NUCEIVA na razmnoževanje pri živalih ni bil raziskan. Pri brejih podganah dnevno intramuskularno injiciranje 0,5, 1 ali 4 enot/kg v obdobju organogeneze (od 6. do 16. dne brejosti) ni povzročilo pomembnih s preskušanim zdravilom povezanih toksikoloških učinkov na samice in razvoj zarodka/plodu. Učinki na razvoj v perinatalnem/postnatalnem obdobju niso bili ocenjeni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Humani albumin

Natrijev klorid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

*50 enot*

30 mesecev

*100 enot*

30 mesecev

#### Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 72 ur pri 2 °C–8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala (steklo tipa I) z zamaškom (klorobutilni kavčuk) in (aluminijasto) zaporko.

Nuceiva 100 enot: Pakiranje z eno vialo.

Nuceiva 50 enot:

Pakiranje z eno vialo.

Večkratno pakiranje vsebuje 4 (1 x 4) vial.

Večkratno pakiranje vsebuje 10 (1 x 10) vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Rekonstitucijo je treba opraviti v skladu z načeli aseptične tehnike. Zdravilo NUCEIVA se rekonstituira z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. V skladu s spodnjo preglednico za redčenje v brizgo potegnite količino 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da dobite rekonstituirano raztopino v koncentraciji 4 enote/0,1 ml.

	<b>viala 50 enot</b>	<b>viala 100 enot</b>
Količina vehikla (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje),	1,25 ml	2,5 ml
Dobljeni odmerek (enote na 0,1 ml)	4 enote	4 enote

Osrednji del gumijastega pokrovčka je treba očistiti z alkoholom.

Raztopina se pripravi s počasnim injiciranjem vehikla v vialo z iglo skozi gumijasti pokrovček, pri čemer se vialo nekajkrat nežno krožno zavrti, da se prepreči nastajanje mehurčkov. Če vakuum ne vsrka vehikla v vialo, vialo zavrzite. Po rekonstituiranju je treba raztopino pred uporabo vizualno pregledati. Uporabi se lahko samo bistra, brezbarvna raztopina brez delcev.

Rekonstituirano zdravilo NUCEIVA (50 enot/1,25 ml; 100 enot/2,5 ml) se injicira s sterilno iglo velikosti 30 G. Na vsako od petih mest injiciranja se aplicirajo štiri enote (4 enote/0,1 ml) (Glejte sliko 1): po dve injiciranji v vsako mišico nagubalko obrvi (*m. corrugator*) (medialno navzdol in medialno navzgor) ter eno injiciranje v mišico *m. procerus* v skupnem odmerku 20 enot.

Zdravilo NUCEIVA je obvezno treba uporabiti za zdravljenje samo enega bolnika med eno terapijo.

#### **Postopek za varno odlaganje uporabljenih vial, brizg in materiala:**

Neuporabljeno rekonstituirano raztopino zdravila NUCEIVA v viali in/ali brizgi morate takoj po uporabi in preden jo zavrzete inaktivirati z 2 mililitroma 0,5 % ali 1 % razredčene raztopine natrijevega hipoklorita (javelske raztopine), nato pa zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporabljenih vial, brizg in materiala ne izpraznite; odstranite jih v ustrezne posode in zavrzite kot biološko nevarni medicinski odpadki v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **Priporočila v primeru nesreče pri rokovanju z botulinskim toksinom:**

V primeru nesreče pri rokovanju z zdravilom, bodisi v obliki vakuumsko posušenega praška ali rekonstituirane raztopine, je treba takoj izvesti ustrezne spodaj opisane ukrepe:

- toksin je zelo občutljiv na toploto in nekatera kemična sredstva;
- vsako razlitje je treba pobrisati: vakuumsko posušeni prašek z absorpcijskim materialom, namočenim v raztopini natrijevega hipoklorita (javelski raztopini), rekonstituirano zdravilo pa s suhim absorpcijskim materialom;
- kontaminirane površine je treba očistiti z absorpcijskim materialom, namočenim v raztopini natrijevega hipoklorita (javelska raztopina), in nato posušiti;
- če se viala razbije, pazljivo zberite koščke stekla in zdravilo pobrišite, kot je navedeno zgoraj, pri čemer pazite, da se ne urežete;
- če zdravilo poškopite po koži, površino umijte z raztopino natrijevega hipoklorita in nato temeljito sperite z veliko vode;
- če zdravilo pride v oči, oči temeljito sperite z veliko vode ali raztopino za spiranje oči.

Če pri injiciranju zdravila poškodujete sebe (se urežete, zbodete), ukrepajte v skladu z zgoraj navedenim in sprejmite ustrezne medicinske ukrepe.

Ta navodila za uporabo, rokovanje in odlaganje je treba dosledno upoštevati.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27. september 2019

**10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c (7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Uvedba metode <i>in vitro</i> namesto preizkusa učinkovitosti končnega zdravila NUCEIVA.	december 2022

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA/50 enot****1. IME ZDRAVILA**

NUCEIVA 50 enot prašek za raztopino za injiciranje  
botulinski toksin tipa A

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 50 enot botulinskega toksina tipa A.  
Po rekonstituciji 0,1 ml raztopine vsebuje 4 enote.  
Enote botulinskega toksina med zdravili niso zamenljive.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Humani albumin, natrijev klorid

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala

4 (1 x 4) vial

10 (1 x 10) vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intramuskularna uporaba  
uporaba samo za enega bolnika

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

1 viala. Sestavni del skupnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

VIALA/50 enot

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

NUCEIVA 50 enot prašek za raztopino za injiciranje  
botulinski toksin tipa A  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

50 enot

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

ŠKATLA/100 enot

**1. IME ZDRAVILA**

NUCEIVA 100 enot prašek za raztopino za injiciranje  
botulinski toksin tipa A

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 enot botulinskega toksina tipa A.  
Po rekonstituciji 0,1 ml raztopine vsebuje 4 enote.  
Enote botulinskega toksina med zdravili niso zamenljive.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Humani albumin, natrijev klorid

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za injiciranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intramuskularna uporaba  
uporaba samo za enega bolnika

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1364/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA/100 enot**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(-I) UPORABE**

NUCEIVA 100 enot prašek za raztopino za injiciranje  
botulinski toksin tipa A  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

100 enot

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### NUCEIVA 50 enot prašek za raztopino za injiciranje botulinski toksin tipa A

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. To bo omogočilo hitro prepoznavanje novih varnostnih informacij. Pomagajte lahko tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se pojavi pri vas. Navodila za poročanje o neželenih učinkih najdete na koncu 4. poglavja.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo NUCEIVA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NUCEIVA
3. Kako uporabljati zdravilo NUCEIVA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NUCEIVA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo NUCEIVA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo NUCEIVA vsebuje učinkovino botulinski toksin tipa A. Preprečuje krčenje mišic, kar povzroči začasno paralizo. Deluje z blokiranjem prenosa živčnih impulzov do mišic, v katere je bilo injicirano.

Zdravilo NUCEIVA se uporablja za začasno izboljšanje videza navpičnih gub med obrvmi. Uporablja se pri odraslih, mlajših od 65 let, pri katerih imajo navedene obrazne gube pomemben psihološki vpliv.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NUCEIVA**

##### **Ne uporabljajte zdravila NUCEIVA:**

- če ste alergični na botulinski toksin tipa A ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate miastenijo gravis ali Lambert-Eatonov sindrom (kronični bolezn, ki prizadeneta mišice);
- če imate okužbo ali vnetje na predlaganih mestih injiciranja.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Neželeni učinki, ki so morebiti povezani s širjenjem botulinskega toksina z mesta injiciranja, se lahko pojavijo zelo redko (npr. mišična oslabeledost, težave pri požiranju, vstop hrane ali tekočine v dihalne poti). Bolniki, ki prejmejo priporočene odmerke, imajo lahko preveč oslabelede mišice.

Če imate po zdravljenju težave pri požiranju, govoru ali dihanju, takoj obiščite zdravnika.

- Uporaba zdravila NUCEIVA ni priporočljiva pri bolnikih, ki so že imeli težave pri požiranju (disfagijo) in dihanju.
- Prepogosto ali preveliko odmerjanje lahko povzroči nastajanje protiteles, zaradi česar lahko botulinski toksin tipa A preneha delovati tudi pri uporabi za druge namene. Da bi se to preprečilo, morajo med odmerki preteči najmanj trije meseci.
- Po injiciranju botulinskega toksina se zelo redko lahko pojavi alergijska reakcija.
- Po zdravljenju se lahko očesna veka povesi.

Obvestite zdravnika, če:

- ste imeli težave pri predhodnih injiciranjih botulinskega toksina;
- en mesec po prvem zdravljenju ne opazite bistvenega zmanjšanja gub;
- imate določene bolezni, ki so prizadele vaš živčni sistem ( npr. amiotrofično lateralno sklerozo ali motorično nevropatijo);
- imate okužbo na predlaganem mestu injiciranja;
- so mišice, v katere naj bi se injiciralo zdravilo, šibke ali oslABLJENE;
- imate motnje strjevanja krvi, saj injiciranje lahko povzroči modrice.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila NUCEIVA ni priporočljiva pri osebah, mlajših od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo NUCEIVA**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Uporaba botulinskega toksina ni priporočljiva v povezavi z aminoglikozidnimi antibiotiki, spektinomycinom ali drugimi zdravili, ki motijo prenos živčnih impulzov do mišic.

Obvestite zdravnika, če so vam pred kratkim injicirali zdravilo, ki vsebuje botulinski toksin (učinkovino zdravila NUCEIVA), ker bi to lahko čezmerno povečalo učinek zdravila NUCEIVA.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Uporaba zdravila NUCEIVA ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Uporaba zdravila NUCEIVA ni priporočljiva pri ženskah, ki dojijo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri tem zdravilu je lahko zaradi oslabeledosti mišic, omotice in motnje vida upravljanje vozil ali strojev nevarno. Ne vozite in ne uporabljajte strojev, dokler ti učinki ne prenehajo.

### **Zdravilo NUCEIVA vsebuje natrij.**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

## **3. Kako uporabljati zdravilo NUCEIVA**

Odmerki enot zdravila NUCEIVA niso zamenljivi z odmerki, ki se uporabljajo pri drugih zdravilih z botulinskim toksinom.

Zdravilo NUCEIVA lahko injicirajo samo zdravniki, ki so ustrezno usposobljeni in imajo strokovno znanje o zdravljenju glabelarnih gub pri najmočnejšem mrščenju.

Običajni odmerek zdravila NUCEIVA je 20 enot. Priporočeno količino 0,1 mililitra (ml) (4 enote) zdravila NUCEIVA vam bodo injicirali v vsako od petih mest injiciranja.

Zmanjšanje izraženosti gub med obrvmi na splošno nastopi v nekaj dneh po zdravljenju.

Interval med zdravljenji vam bo določil zdravnik.

#### Kako se zdravilo NUCEIVA injicira

Zdravilo NUCEIVA se injicira v mišice (intramuskularno), neposredno na prizadeti predel nad in med obrvema.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki se na splošno pojavijo v prvih nekaj dneh po injiciranju in so začasni. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih.

Če imate po prejemu zdravila NUCEIVA težave pri dihanju, požiranju ali govoru, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če dobite koprivnico, začnete otekati, vključno z otekanjem obraza ali grla, hropsti, postanete omotični ali zadihani, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Možnost pojava neželenega učinka je opisana po naslednjih kategorijah:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb)	Glavobol, neravnovesje mišic, kar ima za posledico dvignjene ali asimetrične obrvi, povešanje očesne veke, modrica na mestu injiciranja
Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb)	Motnje čutil, neprijeten občutek v glavi, suhe oči, otekanje očesnih vek, mišično trzanje, mesto injiciranja: rdečica, bolečina, ščemenje

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### **5. Shranjevanje zdravila NUCEIVA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### Neodprta viala

Zdravila NUCEIVA ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake „Uporabno do“.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo NUCEIVA

- Učinkovina je: 50 enot botulinskega toksina tipa A.
- Drugi sestavini sta humani albumin in natrijev klorid.

### Izgled zdravila NUCEIVA in vsebina pakiranja

Zdravilo NUCEIVA je na voljo v prozorni stekleni viali kot bel prašek za raztopino za injiciranje. Posamezno pakiranje vsebuje eno vialo ali 4 (1 x 4) vial ali 10 (1 x 10) vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

-----

NASLEDNJE INFORMACIJE SO NAMENJENE SAMO ZDRAVSTVENEMU OSEBJU:

Enote botulinskega toksina posameznih zdravil niso zamenljive. Priporočeni odmerki v enotah se razlikujejo od odmerkov drugih zdravil z botulinskim toksinom.

Rekonstitucijo je treba opraviti v skladu z dobro klinično prakso, zlasti ob upoštevanju aseptične tehnike. Zdravilo NUCEIVA se rekonstituira z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. V brizgo potegnite 1,25 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da dobite rekonstituirano raztopino za injiciranje v koncentraciji 4 enote/0,1 ml.

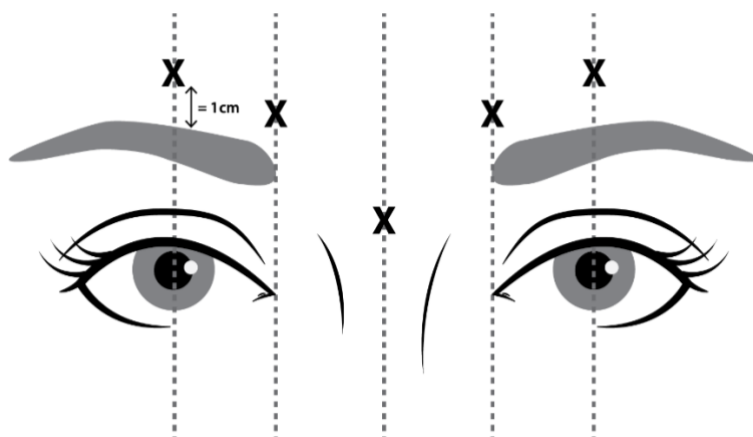
Količina raztopine, dodane 50 enotamviale (0,9 % (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za injiciranje)	Dobljeni odmerek (enote na 0,1 ml)
--	------------------------------------

1,25 ml	4,0 enote
---------	-----------

Osrednji del gumijastega pokrovčka je treba očistiti z alkoholom. Vehikel počasi z iglo injicirajte v vialo skozi gumijasti pokrovček, pri čemer vialo nekajkrat nežno krožno zavrtite, da preprečite nastajanje mehurčkov. Če vakuum ne vsrka vehikla v vialo, vialo zavrzite. Po rekonstituiranju je treba raztopino za injiciranje pred uporabo vizualno preveriti, ali je bistra, brezbarvna in brez delcev.

Rekonstituirano zdravilo NUCEIVA (50 enot/1,25 ml) se injicira s sterilno iglo velikosti 30 G. Na vsako od petih mest injiciranja se aplicirajo štiri enote (4 enote/0,1 ml) (Glejte sliko 1): dve injiciranji v vsako mišico nagubalko obrvi (*m. corrugator*) (medialno navzdol in medialno navzgor) ter eno injiciranje v mišico *m. procerus* v skupnem odmerku 20 enot.

Slika 1: Točke injiciranja



Za zmanjšanje zapletov zaradi ptoze očesne veke je treba sprejeti naslednje ukrepe:

- ne injicirajte v mišico dvigalko zgornje veke (*m. levator palpebrae superioris*), zlasti pri bolnikih z izrazitejšimi depresorji obrvi (*m. depressor supercilii*);
- lateralni injiciranj v *m. corrugator* je treba opraviti vsaj 1 cm nad obrvnim lokom;
- Zagotovite, da je injicirana količina/odmerek točen in po možnosti čim manjši.

#### **Postopek za varno odlaganje uporabljenih vial, brizg in materiala:**

Neuporabljeno rekonstituirano raztopino zdravila NUCEIVA za injiciranje v viali in/ali brizgi morate takoj po uporabi in preden jo zavržete inaktivirati z 2 mililitroma 0,5 % razredčene raztopine natrijevega hipoklorita ali 1 % prostim klorom. Po inaktivaciji jo zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.

Uporabljenih vial, brizg in materiala ne izpraznite; odstranite jih v ustrezne posode in zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **Priporočila v primeru nesreče pri rokovanju z botulinskim toksinom:**

v primeru nesreče pri rokovanju z zdravilom, bodisi v obliki vakuumsko posušenega praška ali rekonstituirane raztopine, je treba takoj izvesti ustrezne spodaj opisane ukrepe:

- toksin je zelo občutljiv na toploto in nekatera kemična sredstva;
- vsako razlitje je treba pobrisati: vakuumsko posušeni prašek z absorpcijskim materialom, namočenim v raztopini natrijevega hipoklorita (javelska raztopina), rekonstituirano zdravilo pa s suhim absorpcijskim materialom;
- kontaminirane površine je treba očistiti z absorpcijskim materialom, namočenim v raztopini natrijevega hipoklorita (javelska raztopina), in nato posušiti;
- če se viala razbije, pazljivo zberite koščke stekla in zdravilo pobrišite, kot je navedeno zgoraj, pri čemer pazite, da se ne urežete;
- če zdravilo poškropite po koži, površino umijte z raztopino natrijevega hipoklorita in nato temeljito sperite z veliko vode;
- če zdravilo pride v oči, oči temeljito sperite z veliko vode ali raztopino za spiranje oči.
- Če pri injiciranju zdravila poškodujete sebe (se urežete, zbodete), ukrepajte v skladu z zgoraj navedenim in sprejmite ustrezne medicinske ukrepe.

Ta navodila za uporabo, rokovanje in odlaganje je treba dosledno upoštevati.

## Navodilo za uporabo

### NUCEIVA 100 enot prašek za raztopino za injiciranje botulinski toksin tipa A

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. To bo omogočilo hitro prepoznavanje novih varnostnih informacij. Pomagajte lahko tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se pojavi pri vas. Navodila za poročanje o neželenih učinkih najdete na koncu 4. poglavja.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo NUCEIVA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NUCEIVA
3. Kako uporabljati zdravilo NUCEIVA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NUCEIVA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo NUCEIVA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo NUCEIVA vsebuje učinkovino botulinski toksin tipa A. Preprečuje krčenje mišic, kar povzroči začasno paralizo. Deluje z blokiranjem prenosa živčnih impulzov do mišic, v katere je bilo injicirano.

Zdravilo NUCEIVA se uporablja za začasno izboljšanje videza navpičnih gub med obrvmi. Uporablja se pri odraslih, mlajših od 65 let, pri katerih imajo navedene obrazne gube pomemben psihološki vpliv.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NUCEIVA**

##### **Ne uporabljajte zdravila NUCEIVA:**

- če ste alergični na botulinski toksin tipa A ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate miastenijo gravis ali Lambert-Eatonov sindrom (kronični bolezn, ki prizadeneta mišice);
- če imate okužbo ali vnetje na predlaganih mestih injiciranja.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Neželeni učinki, ki so morebiti povezani s širjenjem botulinskega toksina z mesta injiciranja, se lahko pojavijo zelo redko (npr. mišična oslabeledost, težave pri požiranju, vstop hrane ali tekočine v dihalne poti). Bolniki, ki prejmejo priporočene odmerke, imajo lahko preveč oslabelede mišice.

Če imate po zdravljenju težave pri požiranju, govoru ali dihanju, takoj obiščite zdravnika.



- Uporaba zdravila NUCEIVA ni priporočljiva pri bolnikih, ki so že imeli težave pri požiranju (disfagijo) in dihanju.
- Prepogosto ali preveliko odmerjanje lahko povzroči nastajanje protiteles, zaradi česar lahko botulinski toksin tipa A preneha delovati tudi pri uporabi za druge namene. Da bi se to preprečilo, morajo med odmerki preteči najmanj trije meseci.
- Po injiciranju botulinskega toksina se zelo redko lahko pojavi alergijska reakcija.
- Po zdravljenju se lahko očesna veka povesi.

Obvestite zdravnika, če:

- ste imeli težave pri predhodnih injiciranjih botulinskega toksina;
- en mesec po prvem zdravljenju ne opazite bistvenega zmanjšanja gub;
- imate določene bolezni, ki so prizadele vaš živčni sistem ( npr. amiotrofično lateralno sklerozo ali motorično nevropatijo);
- imate okužbo na predlaganem mestu injiciranja;
- so mišice, v katere naj bi se injiciralo zdravilo, šibke ali oslABLJENE;
- imate motnje strjevanja krvi, saj injiciranje lahko povzroči modrice.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila NUCEIVA ni priporočljiva pri osebah, mlajših od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo NUCEIVA**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Uporaba botulinskega toksina ni priporočljiva v povezavi z aminoglikozidnimi antibiotiki, spektinomycinom ali drugimi zdravili, ki motijo prenos živčnih impulzov do mišic.

Obvestite zdravnika, če so vam pred kratkim injicirali zdravilo, ki vsebuje botulinski toksin (učinkovino zdravila NUCEIVA), ker bi to lahko čezmerno povečalo učinek zdravila NUCEIVA.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Uporaba zdravila NUCEIVA ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Uporaba zdravila NUCEIVA ni priporočljiva pri ženskah, ki dojijo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri tem zdravilu je lahko zaradi oslabeledosti mišic, omotice in motnje vida upravljanje vozil ali strojev nevarno. Ne vozite in ne uporabljajte strojev, dokler ti učinki ne prenehajo.

### **Zdravilo NUCEIVA vsebuje natrij.**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

## **3. Kako uporabljati zdravilo NUCEIVA**

Odmerki enot zdravila NUCEIVA niso zamenljivi z odmerki, ki se uporabljajo pri drugih zdravilih z botulinskim toksinom.

Zdravilo NUCEIVA lahko injicirajo samo zdravniki, ki so ustrezno usposobljeni in imajo strokovno znanje o zdravljenju glabelarnih gub pri najmočnejšem mrščenju.

Običajni odmerek zdravila NUCEIVA je 20 enot. Priporočeno količino 0,1 mililitra (ml) (4 enote) zdravila NUCEIVA vam bodo injicirali v vsako od petih mest injiciranja.

Zmanjšanje izraženosti gub med obrvmi na splošno nastopi v nekaj dneh po zdravljenju.

Interval med zdravljenji vam bo določil zdravnik.

#### Kako se zdravilo NUCEIVA injicira

Zdravilo NUCEIVA se injicira v mišice (intramuskularno), neposredno na prizadeti predel nad in med obrvema.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki se na splošno pojavijo v prvih nekaj dneh po injiciranju in so začasni. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih.

Če imate po prejemu zdravila NUCEIVA težave pri dihanju, požiranju ali govoru, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če dobite koprivnico, začnete otekati, vključno z otekanjem obraza ali grla, hropsti, postanete omotični ali zadihani, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Možnost pojava neželenega učinka je opisana po naslednjih kategorijah:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb)	Glavobol, neravnovesje mišic, kar ima za posledico dvignjene ali asimetrične obrvi, povešanje očesne veke, modrica na mestu injiciranja
Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb)	Motnje čutil, neprijeten občutek v glavi, suhe oči, otekanje očesnih vek, mišično trzanje, mesto injiciranja: rdečica, bolečina, ščemenje

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### **5. Shranjevanje zdravila NUCEIVA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### Neodprta viala

Zdravila NUCEIVA ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake „Uporabno do“.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo NUCEIVA

- Učinkovina je: 100 enot botulinskega toksina tipa A.
- Drugi sestavini sta humani albumin in natrijev klorid.

### Izgled zdravila NUCEIVA in vsebina pakiranja

Zdravilo NUCEIVA je na voljo v prozorni stekleni viali kot bel prašek za raztopino za injiciranje. Posamezno pakiranje vsebuje eno vialo.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

-----

NASLEDNJE INFORMACIJE SO NAMENJENE SAMO ZDRAVSTVENEMU OSEBJU:

Enote botulinskega toksina posameznih zdravil niso zamenljive. Priporočeni odmerki v enotah se razlikujejo od odmerkov drugih zdravil z botulinskim toksinom.

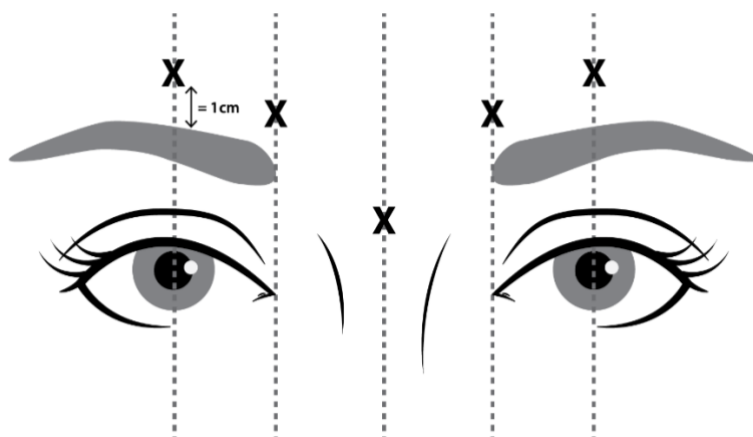
Rekonstitucijo je treba opraviti v skladu z dobro klinično prakso, zlasti ob upoštevanju aseptične tehnike. Zdravilo NUCEIVA se rekonstituira z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. V brizgo potegnite 2,5 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da dobite rekonstituirano raztopino za injiciranje v koncentraciji 4 enote/0,1 ml.

Količina raztopine, dodane 100 enotam viale (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje)	Dobljeni odmerek (enote na 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 enote

Osrednji del gumijastega pokrovčka je treba očistiti z alkoholom. Vehikel počasi z iglo injicirajte v vialo skozi gumijasti pokrovček, pri čemer vialo nekajkrat nežno krožno zavrtite, da preprečite nastajanje mehurčkov. Če vakuum ne vsrka vehikla v vialo, vialo zavrzite. Po rekonstituiranju je treba raztopino za injiciranje pred uporabo vizualno preveriti, ali je bistra, brezbarvna in brez delcev.

Rekonstituirano zdravilo NUCEIVA (100 enot/2,5 ml) se injicira s sterilno iglo velikosti 30 G. Na vsako od petih mest injiciranja se aplicirajo štiri enote (4 enote/0,1 ml) (Glejte sliko 1): dve injiciranji v vsako mišico nagubalko obrvi (*m. corrugator*) (medialno navzdol in medialno navzgor) ter eno injiciranje v mišico *m. procerus* v skupnem odmerku 20 enot.

Slika 1: Točke injiciranja



Za zmanjšanje zapletov zaradi ptoze očesne veke je treba sprejeti naslednje ukrepe:

- ne injicirajte v mišico dvigalko zgornje veke (*m. levator palpebrae superioris*), zlasti pri bolnikih z izrazitejšimi depresorji obrvi (*m. depressor supercilii*);
- lateralni injiciranj v *m. corrugator* je treba opraviti vsaj 1 cm nad obrvnim lokom;
- Zagotovite, da je injicirana količina/odmerek točen in po možnosti čim manjši.

#### **Postopek za varno odlaganje uporabljenih vial, brizg in materiala:**

Neuporabljeno rekonstituirano raztopino zdravila NUCEIVA za injiciranje v viali in/ali brizgi morate takoj po uporabi in preden jo zavržete inaktivirati z 2 mililitroma 0,5 % razredčene raztopine natrijevega hipoklorita ali 1 % prostim klorom. Po inaktivaciji jo zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.

Uporabljenih vial, brizg in materiala ne izpraznite; odstranite jih v ustrezne posode in zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **Priporočila v primeru nesreče pri rokovanju z botulinskim toksinom:**

v primeru nesreče pri rokovanju z zdravilom, bodisi v obliki vakuumsko posušenega praška ali rekonstituirane raztopine, je treba takoj izvesti ustrezne spodaj opisane ukrepe:

- toksin je zelo občutljiv na toploto in nekatera kemična sredstva;
- vsako razlitje je treba pobrisati: vakuumsko posušeni prašek z absorpcijskim materialom, namočenim v raztopini natrijevega hipoklorita (javeljska raztopina), rekonstituirano zdravilo pa s suhim absorpcijskim materialom;
- kontaminirane površine je treba očistiti z absorpcijskim materialom, namočenim v raztopini natrijevega hipoklorita (javeljska raztopina), in nato posušiti;
- če se viala razbije, pazljivo zberite koščke stekla in zdravilo pobrišite, kot je navedeno zgoraj, pri čemer pazite, da se ne urežete;
- če zdravilo poškropite po koži, površino umijte z raztopino natrijevega hipoklorita in nato temeljito sperite z veliko vode;
- če zdravilo pride v oči, oči temeljito sperite z veliko vode ali raztopino za spiranje oči.
- Če pri injiciranju zdravila poškodujete sebe (se urežete, zbodete), ukrepajte v skladu z zgoraj navedenim in sprejmite ustrezne medicinske ukrepe.

Ta navodila za uporabo, rokovanje in odlaganje je treba dosledno upoštevati.