

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NUCEIVA 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning
NUCEIVA 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 50 enheter botulinumtoxin typ A framställt av *Clostridium botulinum*.

Varje injektionsflaska innehåller 100 enheter botulinumtoxin typ A framställt av *Clostridium botulinum*.

Efter beredning innehåller varje 0,1 ml lösning 4 enheter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NUCEIVA är indicerat för tillfällig förbättring av utseendet av måttliga till uttalade vertikala rynkor mellan ögonbrynen som syns när man rynkar pannan maximalt (glabellarlinjer), i de fall dessa rynkor är så uttalade att de ger en betydande psykologisk påverkan på vuxna personer under 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

NUCEIVA ska bara administreras av läkare med rätt kompetens och utbildning i behandlingen av glabellarlinjer och användningen av den utrustning som krävs.

Dosering

Rekommenderad injektion per muskelställe är 4 E/0,1 ml. Fem muskelställen (se figur 1): Två injektioner i varje korrugatormuskel (inferiora mediala och superiora mediala aspekten) och en injektion i procerusmuskeln för en total dos på 20 enheter.

Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. Rekommenderade doser skiljer sig åt från andra beredningar med botulinumtoxin.

Om inga biverkningar ses under den inledande behandlingen kan ännu en behandlingscykel genomföras förutsatt att det är minst tre månaders mellanrum mellan den första och den andra behandlingsomgången.

Vid behandlingssvikt (ingen synlig förbättring av glabellarlinjer när man rynkar pannan maximalt) en månad efter den första behandlingscykeln, kan följande strategier övervägas:

- Analys av orsakerna till behandlingssvikten, t.ex. olämplig injektionsteknik, att fel muskler har injicerats, eller bildning av botulinumtoxin-neutraliserande antikroppar.
- Nytt ställningstagande till om det är lämpligt att behandla med botulinumtoxin typ A.

Effekten och säkerheten av upprepade injektioner längre än 12 månader har inte utvärderats.

Äldre patienter

Det finns begränsade kliniska data från användningen av NUCEIVA hos patienter över 65 år (se avsnitt 5.1). NUCEIVA rekommenderas inte till patienter över 65 år.

Ingen specifik dosjustering krävs för användning hos äldre patienter.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av NUCEIVA för en pediatrik population.

Administreringssätt

Intramuskulär användning.

Efter beredningen ska NUCEIVA bara användas för att behandla en enda patient, vid ett enda tillfälle.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

För bruksanvisning, försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av produkten, samt hantering och destruktion av injektionsflaskorna, se avsnitt 6.6.

Det är viktigt att se till att NUCEIVA inte injiceras i ett blodkärl när det injiceras i de vertikala rynkorna mellan ögonbrynen som syns när man rynkar pannan maximalt (s.k. glabellarlinjer) (se avsnitt 4.4).

Man bör undvika att gnugga injektionsstället direkt efter administreringen.

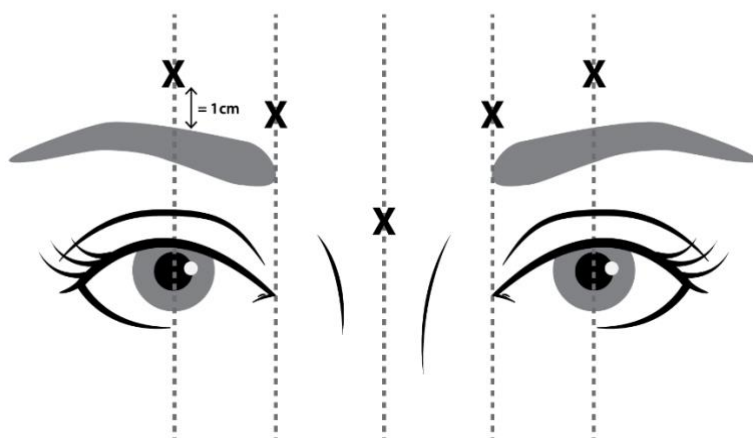
Administreringsanvisningar för glabellarlinjer som syns när man rynkar pannan maximalt

Beredd NUCEIVA (50 enheter/1,25 ml, 100 enheter/2,5 ml) injiceras med en steril nål på 30 gauge.

För att minska risken för ögonlocksptos som komplikation ska följande åtgärder vidtas:

- Två injektioner ska ges i varje korrugatormuskel (inferiora mediala och superiora mediala aspekten) och en injektion in procerusmuskeln för en total dos på 20 enheter.
- Injektion nära intill levator palpebrae superioris ska undvikas, särskilt hos patienter med större depressorkomplex vid ögonbrynen.
- Laterala korrugatorinjektioner ska placeras minst 1 cm ovanför den beniga supraorbitala åsen.

Figur 1: Injektionspunkter



4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Generaliserade störningar av muskelaktiviteten (t.ex. myastenia gravis eller Eaton Lamberts syndrom)

Infektion eller inflammation vid de planerade injektionsställena.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Anatomin och de anatomiska landmärkena för procerus corrugator supercilii-muskler och omgivande kärl- och nervstrukturer i glabellaregionen måste förstås innan NUCEIVA administreras. Injektion i känsliga anatomiska strukturer, t.ex. nerver och blodkärl, måste undvikas.

Lokaliserad smärta, inflammation, parestesi, hypestesi, ömhet, svullnad/ödem, erytem, lokaliserad infektion, blödning och/eller blåmärken har förknippats med injektionen. Nårelaterad smärta och/eller oro har lett till vasovagala svar, inräknat övergående symtomatisk hypotoni och synkope.

Försiktighet ska iaktas när den avsedda muskeln uppvisar markant svaghet eller atrofi.

Det är viktigt att se till att NUCEIVA inte injiceras i ett blodkärl när det injiceras i de glabellarlinjer som syns när man rynkar pannan maximalt (se avsnitt 4.2).

Det finns en risk för ögonlocksptos efter behandling (se avsnitt 4.2).

Försiktighet ska iaktas om komplikationer har uppstått vid tidigare injektioner med botulinumtoxin.

Blödningsrubbingar

Försiktighet ska iaktas när NUCEIVA ges till patienter med blödningsrubbingar eftersom injektioner kan leda till blåmärken.

Lokal och avlägsen spridning av toxineffekt

Biverkningar som möjligen är relaterade till toxinets spridning avlägset från administreringsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats med botulinumtoxin (se avsnitt 4.8). Sväljnings- och andningssvårigheter är allvarliga och kan leda till dödsfall. Injektion av NUCEIVA rekommenderas inte till patienter med dysfagi och aspiration i anamnesen.

Patienter eller vårdare ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om problem uppstår med sväljning, talet eller luftvägarna.

Befintliga neuromuskulära sjukdomar

Hos patienter med oupptäckta neuromuskulära sjukdomar kan normala doser av botulinumtoxin typ A leda till ökad risk för kliniskt signifikanta systemiska effekter, inräknat svår dysfagi och respiratoriska problem. I vissa av dessa fall har dysfagin pågått i flera månader och krävt inläggning av en magsond (se avsnitt 4.3).

Försiktighet ska även iakttas när botulinumtoxin typ A används för behandling av patienter med amyotrofisk lateralskleros eller med perifera neuromuskulära sjukdomar.

Överkänslighetsreaktioner

En anafylaktisk reaktion kan uppträda i mycket sällsynta fall efter injektion av botulinumtoxin. Adrenalin eller någon annan anti-anafylaktisk åtgärd ska därför finnas tillgängligt.

Antikroppsbildning

Antikroppar mot botulinumtoxin typ A kan utvecklas under behandling med botulinumtoxin. Vissa av dessa bildade antikroppar är neutraliserande, vilket kan leda till behandlingssvikt av botulinumtoxin typ A.

NUCEIVA ska uteslutande användas för behandling av en enda patient vid ett enda tillfälle.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

I teorin kan effekten av botulinumtoxin förstärkas av aminoglykosid-antibiotika, spektinomycin eller andra läkemedel som interfererar med neuromuskulär transmission (t.ex. neuromuskulära blockerande läkemedel).

Effekten av att administrera botulinumneurotoxin av olika serotyper samtidigt eller inom flera månader från varandra är okänd. Uttalad neuromuskulär svaghet kan förvärras av administreringen av ett annat botulinumtoxin innan effekterna av ett tidigare administrerat botulinumtoxin har försvunnit.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av botulinumtoxin typ A i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). NUCEIVA rekommenderas inte under graviditeten och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns ingen information om huruvida NUCEIVA utsöndras i bröstmjolk. NUCEIVA ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av NUCEIVA på den mänskliga fertiliteten är okänd. Ett annat botulinumtoxin typ A har dock visat sig ge nedsatt fertilitet hos han- och hondjur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

NUCEIVA har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det finns en potentiell risk för asteni, muskelsvaghet, yrsel och synrubbingar, som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar som kan uppträda efter behandling med NUCEIVA inkluderar ögonlocksptos, ett immunsvår, avlägsen spridning av toxinet, utveckling eller exacerbation av en neuromuskulär sjukdom, samt överkänslighetsreaktioner. De vanligast rapporterade biverkningarna under behandlingen är huvudvärk, vilket uppträder hos 9,0 procent av patienterna, följt av ögonlocksptos hos 1,0 procent av patienterna.

Biverkningslista i tabellform

Tabell 1 De NUCEIVA-relaterade biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens som definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Sällsynta
Psykiska störningar	Depression	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Yrsel, migrän, muskeltonusstörning, talstörning	Mindre vanliga
	Dysetesi, obehag i huvudet, hypestesi, parestesi, sensoriska störningar	Sällsynta
Ögon	Ögonlocksptos	Vanliga
	Astenopi, blefarospasm, ögonbrynssänkning, ögonlocksödem, ögonsvullnad, dimsyn	Mindre vanliga
	Diplopi, torra ögon, känselrubbing i ögonlocket	Sällsynta
Öron och balansorgan	Vertigo	Sällsynta
Blodkärl	Flushing (värmekänsla i huden)	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Sällsynta

Magtarmkanalen	Diarré	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Mindre vanliga
	Hudcysta, erytem, ljuskänslighetsreaktion, hudknöl, stramande hud	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelryckning, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Blåmärken vid appliceringsstället, influensaliknande sjukdom, blåmärken vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället	Vanliga
	Injektionsstället: erytem, parestesi vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, smärta, ömhet	Sällsynta
Undersökningar	Intraokulärt trycktest	Sällsynta
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion	Mindre vanliga
	Svullnad efter behandlingen, huvudvärk vid behandlingen	Sällsynta

Observera: Av de 1 659 patienter som behandlats med NUCEIVA har sällsynta händelser uppträtt hos en enda patient. Mindre vanliga händelser uppträdde hos mellan 2 och 7 patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Applikationsrelaterade biverkningar

Applikationsrelaterade biverkningar som har rapporterats efter att NUCEIVA administrerats är mindre vanliga händelser individuellt sett, men vanliga när de läggs ihop. I dessa ingår blåmärken vid appliceringsstället och injektionsstället, smärta vid injektionsstället och svullnad vid injektionsstället. Rapporterade sällsynta händelser vid injektionsstället är erytem, parestesi, klåda, smärta och ömhet.

Biverkningar relaterade till substansklassen botulinumtoxin typ A

Muskelatrofi

Muskelatrofi förväntas efter upprepad botulinumbehandling sekundärt till slapp förlamning av de behandlade musklerna.

Toxinspridning

Biverkningar som möjligen är relaterade till toxinets spridning avlägset från administreringsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats med botulinumtoxin (t.ex. muskelsvaghet, andningssvårigheter, dysfagi eller förstoppning) (se avsnitt 4.4).

Överkänslighetsreaktioner

En anafylaktisk reaktion kan uppträda i mycket sällsynta fall efter injektion av botulinumtoxin. Adrenalin eller någon annan anti-anafylaktisk åtgärd ska därför finnas tillgängligt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter det att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Tecken på överdosering är inte alltid tydliga direkt efter injektionen. Vid oavsiktlig injektion eller oavsiktligt intag ska patienten ställas under medicinsk övervakning i flera dagar avseende tecken och symtom på allmän svaghet eller muskelförlamning. Inläggning på sjukhus ska övervägas för patienter som uppvisar symtom på förgiftning med botulinumtoxin typ A (allmän svaghet, ptos, diplopi, problem med sväljning och tal, eller pares av andningsmusklerna).

Alltför tät eller överdriven dosering kan öka risken för antikroppsbildning. Antikroppsbildning kan leda till behandlingssvikt.

Överdoser av NUCEIVA beror på dosen, injektionsstället och underliggande vävnaders egenskaper. Inga fall av systemisk toxicitet till följd av oavsiktlig injektion av botulinumtoxin typ A har observerats. Överdrivna doser kan leda till lokal eller avlägsen generaliserad och djupgående neuromuskulär förlamning. Inga fall av intag av botulinumtoxin typ A har rapporterats.

Hantering av överdosering

Om en överdosering skett ska patienten ställas under medicinsk övervakning avseende symtom på uttalad muskelsvaghet eller muskelförlamning. Symtomatisk behandling ska sättas in om så är nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappnande medel, andra muskelavslappnande medel, perifert verkande medel, ATC-kod: M03AX01.

Verkningsmekanism

Botulinumtoxin typ A (*Clostridium botulinum* neurotoxin) blockerar perifer frisättning av acetylkolin vid presynaptiska kolinerga nervterminaler genom att klyva SNAP-25, ett protein som krävs för framgångsrik dockning och frisättning av acetylkolin från vesikler inuti nervändarna, vilket leder till denervation av muskeln och en slapp förlamning.

Efter injektion sker en inledande högaffinitetsbindning av toxinet till specifika receptorer på cellytan. Detta följs av att toxinet passerar plasmamembranet genom receptormedierad endocytos. Slutligen

frisätts toxinet i cytosolen med progressiv hämning av acetylkolinfrisättningen. Kliniska tecken uppträder inom 2–3 dagar, och maximal effekt ses inom 4 veckor efter injektionen.

Återhämtning efter en intramuskulär injektion sker normalt inom 12 veckor efter injektionen, då nervterminalerna tillväxer och an knyter till ändplattorna.

Klinisk effekt och säkerhet

Glabellarlinjer

540 patienter med måttliga till uttalade glabellarlinjer som syns när man rynkar pannan maximalt som upplevde att deras glabellarlinjer hade en betydande psykologisk effekt (på sinnesstämningen, oro/eller depressiva symtom) upptogs i den europeiska/kanadensiska kliniska studien.

Injektioner med NUCEIVA minskade signifikant glabellarlinjernas svårighetsgrad med minst 1 poäng när man rynkade pannan maximalt under upp till 139 dagar, uppmätt enligt prövarens bedömning av glabellarlinjernas svårighetsgrad när man rynkade pannan maximalt.

Tabell 2 – Primärt effektmått – Skala för glabellarlinjer med värdet 0 (inga) eller 1 (lindriga) vid dag 30 enligt prövarens bedömning av maximal sammandragning, PP-population

Svarande patienter för det primära effektmåttet	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolut skillnad		
				BOTOX mot placebo	NUCEIVA mot placebo	NUCEIVA mot BOTOX
Antal	2/48	202/244	205/235			
Andel	4,2 %	82,8 %	87,2 %	78,6 %	83,1 %	4,4 %
(% KI)	(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-värde				< 0,001	< 0,001	

Skala för glabellarlinjer (GLS); 0=inga linjer, 1=lindriga, 2=måttliga, 3=uttalade

Två dagar efter injektionen fann prövarna att 12,2 procent (6/49) av de placebo-behandlade, 57,0 procent (139/244) av de Botox-behandlade och 54,2 procent (130/240) av de NUCEIVA-behandlade patienterna reagerade på behandlingen (ingen eller lindrig svårighetsgrad när man rynkade pannan maximalt).

Tabell 3 – Explorativt effektmått – Skala för glabellarlinjer med värdet 0 (inga) eller 1 (lindriga) vid dag 30 enligt prövarens bedömning av maximal sammandragning för NUCEIVA-behandlade patienter, efter GLS-utgångsvärdet vid maximal sammandragning, ITT-population

GLS-utgångsvärde vid maximal sammandragning	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 vid dag 30 vid maximal sammandragning	GLS=1 vid dag 30 vid maximal sammandragning
2 (måttlig)		
Antal	35/62	25/62
Andel	56,5 %	40,3 %
3 (svår)		
Antal	41/179	108/179
Andel	22,9 %	60,3 %

Skala för glabellarlinjer (GLS); 0=inga linjer, 1=lindriga, 2=måttliga, 3=uttalade. Faktorerna bygger på antalet patienter med den angivna svårighetsgraden vid utgångsvärdet vid maximal sammandragning som hade såväl utgångsvärden som dag 30 GLS-värden vid maximal sammandragning enligt prövarens bedömning

Tabell 4 – Explorativt effektmått – Skala för glabellarlinjer med värdet 0 (inga) eller 1 (lindriga) vid dag 30 enligt provarens bedömning av maximal sammandragning för NUCEIVA-behandlade patienter, efter GLS-utgångskategorier i vila, ITT-population

GLS-utgångskategori i vila	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 vid dag 30 vid maximal sammandragning	GLS=1 vid dag 30 vid maximal sammandragning
≤ 1 (dvs. inga eller lindriga)		
Antal	61/103	40/103
Andel	59,2 %	38,8 %
> 1 (dvs. måttliga eller uttalade)		
Antal	15/138	93/138
Andel	10,9 %	67,4 %

Skala för glabellarlinjer (GLS); 0=inga linjer, 1=lindriga, 2=måttliga, 3=uttalade. Faktorerna bygger på antalet patienter med den angivna svårighetsgraden vid utgångsvärdet i vila som även hade såväl utgångsvärden som dag 30 GLS-värden vid maximal sammandragning enligt provarens bedömning

Injektioner med NUCEIVA minskade även glabellarlinjernas svårighetsgrad i vila, ett explorativt effektmått.

Tabell 5 – Explorativt effektmått – Skala för glabellarlinjer med värdet ≥ 2 poäng bättre än dag 30 enligt provarens bedömning i vila, PP-population

Svarande patienter för explorativt effektmått	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolut skillnad		
				BOTOX mot placebo	NUCEIVA mot placebo	NUCEIVA mot BOTOX
Antal	0/27	36/149	32/133			
Andel	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %
(% KI)	(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-värde				0,003	0,003	0,984

Det finns begränsade kliniska fas 3-data från användningen av NUCEIVA hos patienter över 65 år.

Svarets duration i fas 3-studien var 139 dagar, baserat på en 1 poängs GLS-förbättring. Sammanlagt deltog 922 patienter i två ettåriga öppna, okontrollerade studier, och under dessa studier fick genomsnittspatienten tre behandlingar.

Glabellarlinjernas psykologiska effekt bekräftades vid inträdet i studien. Även om ingen gynnsam effekt kunde påvisas på det psykologiska välbefinnandet, påvisades betydande effekter på patientrapporterade resultat jämfört med placebo. Dessutom var effekterna av NUCEIVA på det psykologiska välbefinnandet och patientrapporterade resultat jämförbara med BOTOX, den aktiva kontroll som användes i den pivotala studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

NUCEIVA har inte spårats i perifert blod efter intramuskulär injektion vid den rekommenderade dosen.

Inga studier av den aktiva substansens absorption, distribution, metabolism och eliminering (ADME-studier) har utförts på grund av produktens beskaffenhet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data avslöjar inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av toxicitet vid akut och upprepad dosering.

Reproduktionstoxicitet

Den potentiella effekten av NUCEIVA på fertiliteten har inte undersökts på djur. Hos dräktiga råttor inducerade dagliga intramuskulära injektioner på 0,5, 1 eller 4 enheter/kg under organogenesen (från dräktighetens dag 6 till dag 16) inga signifikanta toxikologiska effekter relaterade till försöksprodukten på modern och den embryonal-fetala utvecklingen. Effekter på peri-/postnatal utveckling har inte utvärderats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin

Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

50 enheter

30 månader

100 enheter

30 månader

Beredd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 72 timmar vid 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte beredningen/spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (typ I-glas) försedd med propp (klorbutylgummi) och försegling (aluminium).

Förpackningsstorlek om en flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredningen ska utföras i överensstämmelse med aseptisk teknik. NUCEIVA bereds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) lösning för injektion. I enlighet med nedanstående spädningstabell dras mängden natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) lösning för injektion upp i en spruta för att få en beredd lösning med en koncentration på 4 enheter/0,1 ml.

	Injektionsflaska på 50 enheter	Injektionsflaska på 100 enheter
Mängd tillsatt spädningvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) lösning för injektion)	1,25 ml	2,5 ml
Resultande dos (enheter per 0,1 ml)	4 enheter	4 enheter

Den centrala delen av gummilocket ska rengöras med alkohol.

Lösningen bereds genom att man långsamt injicerar spädningvätskan in i injektionsflaskan genom gummiproppen och försiktigt snurrar injektionsflaskan för att undvika bubbelbildning. Injektionsflaskan måste kasseras om inte vakuemet drar in spädningvätskan i injektionsflaskan. Inspektera lösningen visuellt efter beredningen innan den används. Använd endast klar, färglös lösning utan partiklar.

Beredd NUCEIVA (50 enheter/1,25 ml, 100 enheter/2,5 ml) injiceras med en steril 30 gauge-nål. Fyra enheter (4 E/0,1 ml) administreras på vart och ett av de fem injektionsställena (se figur 1): Två injektioner i varje korrugatormuskel (inferiora mediala och superiora mediala aspekten) och en injektion in procerusmuskeln för en total dos på 20 enheter.

NUCEIVA ska uteslutande användas för behandling av en enda patient vid ett enda tillfälle.

Rutin för säker destruktion av injektionsflaskor, sprutor och använt material:

Direkt efter användningen, och före destruktionen, måste oanvänd beredd lösning av NUCEIVA i injektionsflaskan och/eller sprutan inaktiveras med 2 ml utspädd natriumhypokloritlösning 0,5 procent eller 1 procent och kasseras enligt gällande anvisningar.

Töm inte använda injektionsflaskor, sprutor och material, utan kasta dem i lämpliga behållare och kassera dem som medicinbiologiskt riskavfall i enlighet med gällande anvisningar.

Rekommendationer om en olycka inträffar under hanteringen av botulinumtoxin:

Om en olycka inträffar under produktens hantering, oavsett om den inträffar i vakuumtorkat tillstånd eller efter beredning, måste nedan beskrivna åtgärder omedelbart vidtas.

- Toxinet är mycket känsligt för värme och vissa kemiska medel.
- Allt spill måste torkas upp, antingen med ett absorberande material som dränkts i en lösning av natriumhypoklorit för den vakuumtorkade produkten, eller med ett torrt absorberande material för den beredda produkten.
- Kontaminerade ytor måste rengöras med ett absorberande material som dränkts i en lösning av natriumhypoklorit och sedan torkas.
- Om en injektionsflaska har krossats ska glasbitarna noga samlas in och produkten torkas upp såsom beskrivs ovan, medan hudskador undviks.

- Om produkten har stänkt på huden, tvätta av den med en lösning av natriumhypoklorit och skölj därefter grundligt med mycket vatten.
- Om den har stänkt i ögonen, skölj dem grundligt med mycket vatten eller med en lösning för ögontvätt.

Om personen som ger injektionen skadas (skär eller sticker sig), följ ovanstående beskrivning och vidta lämpliga medicinska åtgärder.

Dessa anvisningar för användning, hantering och destruktion ska följas strikt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1364/001
EU/1/19/1364/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 september 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående

åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Införande av en <i>in vitro</i> -metod som ersättning för styrkeanalysen av slutprodukten Nuceiva.	December 2022

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG/50 enheter****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NUCEIVA 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning
botulinumtoxin typ A

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 50 enheter botulinumtoxin typ A
Efter beredning innehåller varje 0,1 ml lösning 4 enheter
Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Humant albumin, natriumklorid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Intramuskulär användning
Engångsbruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1364/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA/50 enheter

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

NUCEIVA 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning
botulinumtoxin typ A
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 enheter

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG/100 enheter****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NUCEIVA 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning
botulinumtoxin typ A

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 100 enheter botulinumtoxin typ A
Efter beredning innehåller varje 0,1 ml lösning 4 enheter
Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Humant albumin, natriumklorid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Intramuskulär användning
Engångsbruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1364/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA/100 enheter

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

NUCEIVA 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning
botulinumtoxin typ A
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 enheter

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

NUCEIVA 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning botulinumtoxin typ A

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NUCEIVA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder NUCEIVA
3. Hur du använder NUCEIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NUCEIVA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NUCEIVA är och vad det används för

NUCEIVA innehåller den aktiva substansen botulinumtoxin typ A. Det hindrar musklerna från att dra ihop sig, vilket leder till en tillfällig förlamning. Det verkar genom att blockera nervimpulserna till de muskler som det injiceras i.

NUCEIVA används för tillfällig förbättring av utseendet av vertikala rynkor mellan ögonbrynen. Det ges till vuxna under 65 år när dessa ansiktsrynkor har en betydande psykologisk påverkan.

2. Vad du behöver veta innan du använder NUCEIVA

NUCEIVA får inte användas:

- om du är allergisk mot botulinumtoxin typ A eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har myastenia gravis eller Eaton Lamberts syndrom (kroniska sjukdomar som påverkar musklerna),
- om du har en infektion eller inflammation vid de planerade injektionsställena.

Varningar och försiktighet

Biverkningar som har ett möjligt samband med spridningen av botulinumtoxin från injektionsstället kan uppträda i mycket sällsynta fall (t.ex. muskelsvaghet, svårighet att svälja eller att mat eller vätska hamnar i luftvägarna). Patienter som får de rekommenderade doserna kan uppleva förstärkt muskelsvaghet.

Uppsök genast läkare om du får svårt att svälja, tala eller andas efter behandlingen.

- NUCEIVA rekommenderas inte för patienter som har haft problem med att svälja (dysfagi) och andas.
- Alltför tät eller överdriven dosering kan leda till bildning av antikroppar. Antikropps bildning kan leda till att behandlingen med botulinumtoxin typ A misslyckas, oavsett anledning till behandling. För att förebygga detta måste det finnas ett uppehåll på minst tre månader mellan doserna.
- I mycket sällsynta fall kan en allergisk reaktion uppträda efter injektionen med botulinumtoxin.
- Hängande ögonlock kan förekomma efter behandling.

Tala om för läkaren om

- du har haft problem med tidigare injektioner med botulinumtoxin,
- du en månad efter din första behandlingscykel inte ser någon betydande förbättring av dina rynkor,
- du har vissa sjukdomar som påverkar ditt nervsystem (t.ex. amyotrofisk lateralskleros eller motorisk neuropati),
- du har en inflammation vid de planerade injektionsställena,
- de muskler som ska injiceras är svaga eller utmärglade,
- du har en blödningssrubbing eftersom injektioner kan leda till blåmärken.

Barn och ungdomar

Användning av NUCEIVA rekommenderas inte till personer under 18 år.

Andra läkemedel och NUCEIVA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Användning av botulinumtoxin rekommenderas inte tillsammans med aminoglykosid-antibiotika, spektinomycin eller andra läkemedel som stör nervimpulser till musklerna.

Informera din läkare om du nyligen har blivit injicerad med ett läkemedel som innehåller botulinumtoxin (den aktiva substansen i NUCEIVA), eftersom detta kan ge en alltför hög effekt av NUCEIVA.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Användning av NUCEIVA rekommenderas inte under graviditeten och till kvinnor som kan få barn och inte använder preventivmedel.

NUCEIVA rekommenderas inte till kvinnor som ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Muskelsvaghet, yrsel och synrubbing med detta läkemedel kan göra det farligt att framföra fordon eller använda maskiner. Du ska inte framföra fordon eller använda maskiner förrän sådana effekter har gått över.

NUCEIVA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder NUCEIVA

Dosenheterna för NUCEIVA är inte utbytbara med dem för andra beredningar av botulinumtoxin.

NUCEIVA ska bara injiceras av läkare med rätt kompetens och utbildning i behandlingen av glabellarlinjer när man rynkar pannan maximalt.

Den vanliga dosen av NUCEIVA är 20 enheter. Du kommer att injiceras med den rekommenderade volymen på 0,1 milliliter (ml) (4 enheter) NUCEIVA på vart och ett av de fem injektionsställena.

En förbättring av rynkorna mellan ögonbrynen sker i allmänhet inom några dagar efter behandlingen.

Läkaren kommer att besluta hur långt intervallet mellan behandlingarna ska vara.

Hur NUCEIVA injiceras

NUCEIVA injiceras i dina muskler (intramuskulärt), direkt in i det berörda området ovanför och mellan ögonbrynen.

Om du har ytterligare frågor om denna produkt, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar uppträder i allmänhet inom de första dagarna efter injektionen och är övergående. De flesta biverkningarna är av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

Om du får svårt att andas, svälja eller tala efter att du fått NUCEIVA ska du omedelbart kontakta läkare.

Om du får nässelutslag, svullnad, inräknat svullnad av ansiktet eller halsen, väsande andning, eller om du känner dig mat eller andfådd ska du omedelbart kontakta läkare.

Risken för att få en biverkning beskrivs genom följande kategorier:

Vanliga (Kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)	Huvudvärk, muskelobalans som orsakar höjda eller asymmetriska ögonbryn, hängande ögonlock, blåmärken vid injektionsstället
Mindre vanliga (Kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)	Känslstörning, obehag i huvudet, torra ögon, ögonlockssvullnad, ögonsvullnad, muskelryckning, injektionsstället: rodnad, smärta, stickningar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NUCEIVA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Oppnad injektionsflaska

Använd NUCEIVA före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter ”Utg.dat” eller ”EXP”.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är 50 enheter botulinumtoxin typ A.
- Övriga innehållsämnen är humant albumin och natriumklorid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NUCEIVA är ett vitt pulver till injektionsvätska, lösning, i en transparent injektionsflaska av glas. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ }

FÖLJANDE UPPGIFTER ÄR ENDAST AVSEDDA FÖR LÄKARE OCH HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL:

Botulinumtoxin-enheter är inte utbytbara mellan olika produkter. Rekommenderade doser i enheter skiljer sig åt från andra beredningar med botulinumtoxin.

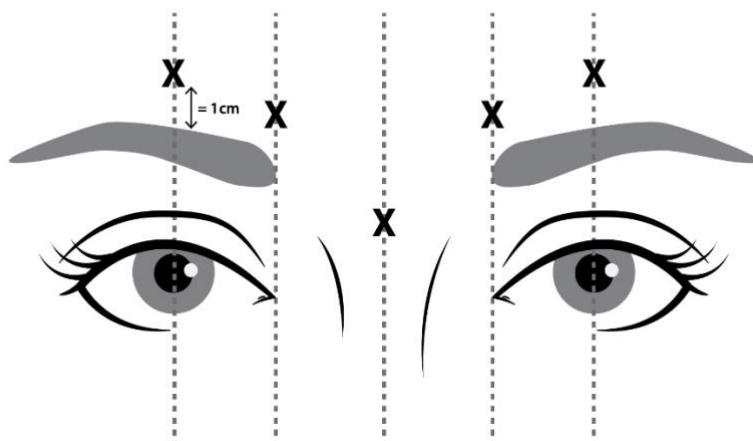
Beredning ska utföras i överensstämmelse med god klinisk sed, vilket särskilt gäller aseptisk teknik. NUCEIVA bereds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning. 1,25 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning, dras upp i en spruta för att få en beredd injektionsvätska, lösning, med en koncentration på 4 enheter/0,1 ml.

Mängd spädningsmedel som tillsätts till 50 enheter injektionsflaska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning)	Resultterande dos (enheter per 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 E

Den centrala delen av gummilocket ska rengöras med alkohol. Injicera spädningsvätskan långsamt in i injektionsflaskan genom gummiproppen och snurra injektionsflaskan försiktigt för att undvika bubbelbildning. Injektionsflaskan måste kasseras om inte vakuemet drar in spädningsmedlet i injektionsflaskan. Efter beredningen ska injektionsvätskan, inspekteras visuellt innan den används för att kontrollera att den är en klar, färglös lösning och fri från partiklar.

Beredd NUCEIVA (50 enheter/1,25 ml) injiceras med en steril 30 gauge-nål. Fyra enheter (4 E/0,1 ml) administreras på vart och ett av de fem injektionsställena (se figur 1): Två injektioner i varje korrugatormuskel (inferiora mediala och superiora mediala aspekten) och en injektion in procerusmuskeln för en total dos på 20 enheter.

Figur 1: Injektionspunkter



För att minska komplikationer med ögonlockssänkning (ptos) ska följande åtgärder vidtas:

- Undvik att injicera nära levator palpebrae superioris, särskilt hos patienter med större depressorkomplex för ögonbrynen.
- Laterala korrugatorinjektioner ska placeras minst 1 cm ovanför den beniga supraorbitala åsen.
- Kontrollera att den injicerade volymen/dosen är korrekt och, om möjligt, hålls till ett minimum.

Rutin för säker destruktion av injektionsflaskor, sprutor och använt material:

Direkt efter användningen och före destruktionen måste oanvänd beredd injektionsvätska, av NUCEIVA i injektionsflaskan och/eller sprutan inaktiveras med 2 ml utspädd natriumhypokloritlösning vid 0,5 procent eller 1 procent tillgängligt klorin. Efter att avfallet inaktiverats ska det kasseras enligt gällande anvisningar.

Töm inte använda injektionsflaskor, sprutor och material, utan kasta dem i lämpliga behållare och kassera dem i enlighet med gällande bestämmelser.

Rekommendationer om en olycka inträffar under hanteringen av botulinumtoxin:

Om en olycka inträffar under produktens hantering, oavsett om den inträffar i vakuumtorkat tillstånd eller efter beredning, måste nedan beskrivna åtgärder omedelbart vidtas.

- Toxinet är mycket känsligt för värme och vissa kemiska medel.
- Allt spill måste torkas upp, antingen med ett absorberande material som dränkts i en lösning av natriumhypoklorit för den vakuumtorkade produkten, eller med ett torrt absorberande material för den beredda produkten.
- Kontaminerade ytor måste rengöras med ett absorberande material som dränkts i en lösning av natriumhypoklorit och sedan torkas.
- Om en injektionsflaska har krossats ska glasbitarna noga samlas in och produkten torkas upp såsom beskrivs ovan, medan hudskador undviks.
- Om produkten har stänkt, tvätta med en lösning av natriumhypoklorit och skölj därefter grundligt med mycket vatten.
- Om den har stänkt i ögonen, skölj dem grundligt med mycket vatten eller med en lösning för ögontvätt.

- Om personen som ger injektionen skadas (skär eller sticker sig), följ ovanstående beskrivning och vidta lämpliga medicinska åtgärder i enlighet med den injicerade dosen.

Dessa anvisningar för användning, hantering och destruktion ska följas strikt.

Bipacksedel: Information till användaren

NUCEIVA 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning botulinumtoxin typ A

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NUCEIVA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder NUCEIVA
3. Hur du använder NUCEIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NUCEIVA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NUCEIVA är och vad det används för

NUCEIVA innehåller den aktiva substansen botulinumtoxin typ A. Det hindrar musklerna från att dra ihop sig, vilket leder till en tillfällig förlamning. Det verkar genom att blockera nervimpulserna till de muskler som det injiceras i.

NUCEIVA används för tillfällig förbättring av utseendet av vertikala rynkor mellan ögonbrynen. Det ges till vuxna under 65 år när dessa ansiktsrynkor har en betydande psykologisk påverkan.

2. Vad du behöver veta innan du använder NUCEIVA

NUCEIVA får inte användas:

- om du är allergisk mot botulinumtoxin typ A eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har myastenia gravis eller Eaton Lamberts syndrom (kroniska sjukdomar som påverkar musklerna),
- om du har en infektion eller inflammation vid de planerade injektionsställena.

Varningar och försiktighet

Biverkningar som har ett möjligt samband med spridningen av botulinumtoxin från injektionsstället kan uppträda i mycket sällsynta fall (t.ex. muskelsvaghet, svårighet att svälja eller att mat eller vätska hamnar i luftvägarna). Patienter som får de rekommenderade doserna kan uppleva förstärkt muskelsvaghet.

Uppsök genast läkare om du finner det svårt att svälja, tala eller andas efter behandlingen.

- NUCEIVA rekommenderas inte för patienter som har haft problem med att svälja (dysfagi) och andas.
- Alltför tät eller överdriven dosering kan leda till bildning av antikroppar. Antikropps bildning kan leda till att behandlingen med botulinumtoxin typ A misslyckas, oavsett anledning till behandling. För att förebygga detta måste det finnas ett uppehåll på minst tre månader mellan doserna.
- I mycket sällsynta fall kan en allergisk reaktion uppträda efter injektionen med botulinumtoxin.
- Hängande ögonlock kan förekomma efter behandling.

Tala om för läkaren om

- du har haft problem med tidigare injektioner med botulinumtoxin,
- du en månad efter din första behandlingscykel inte ser någon betydande förbättring av dina rynkor,
- du har vissa sjukdomar som påverkar ditt nervsystem (t.ex. amyotrofisk lateralskleros eller motorisk neuropati),
- du har en inflammation vid de planerade injektionsställena,
- de muskler som ska injiceras är svaga eller utmärglade,
- du har en blödningssrubbing eftersom injektioner kan leda till blåmärken.

Barn och ungdomar

Användning av NUCEIVA rekommenderas inte till personer under 18 år.

Andra läkemedel och NUCEIVA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Användning av botulinumtoxin rekommenderas inte tillsammans med aminoglykosid-antibiotika, spektinomycin eller andra läkemedel som stör nervimpulser till musklerna.

Informera din läkare om du nyligen har blivit injicerad med ett läkemedel som innehåller botulinumtoxin (den aktiva substansen i NUCEIVA), eftersom detta kan ge en alltför hög effekt av NUCEIVA.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Användning av NUCEIVA rekommenderas inte under graviditeten och till kvinnor som kan få barn och inte använder preventivmedel.

NUCEIVA rekommenderas inte till kvinnor som ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Muskelsvaghet, yrsel och synrubbing med detta läkemedel kan göra det farligt att framföra fordon eller använda maskiner. Du ska inte framföra fordon eller använda maskiner förrän sådana effekter har gått över.

NUCEIVA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder NUCEIVA

Dosenheterna för NUCEIVA är inte utbytbara med dem för andra beredningar av botulinumtoxin.

NUCEIVA ska bara injiceras av läkare med rätt kompetens och utbildning i behandlingen av glabellarlinjer när man rynkar pannan maximalt.

Den vanliga dosen av NUCEIVA är 20 enheter. Du kommer att injiceras med den rekommenderade volymen på 0,1 milliliter (ml) (4 enheter) NUCEIVA på vart och ett av de fem injektionsställena.

En förbättring av rynkorna mellan ögonbrynen sker i allmänhet inom några dagar efter behandlingen.

Läkaren kommer att besluta hur långt intervallet mellan behandlingarna ska vara.

Hur NUCEIVA injiceras

NUCEIVA injiceras i dina muskler (intramuskulärt), direkt in i det berörda området ovanför och mellan ögonbrynen.

Om du har ytterligare frågor om denna produkt, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar uppträder i allmänhet inom de första dagarna efter injektionen och är övergående. De flesta biverkningarna är av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

Om du får svårt att andas, svälja eller tala efter att du fått NUCEIVA ska du omedelbart kontakta läkare.

Om du får nässelutslag, svullnad, inräknat svullnad av ansiktet eller halsen, väsande andning, eller om du känner dig mat eller andfådd ska du omedelbart kontakta läkare.

Risken för att få en biverkning beskrivs genom följande kategorier:

Vanliga (Kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)	Huvudvärk, muskelobalans som orsakar höjda eller asymmetriska ögonbryn, hängande ögonlock, blåmärken vid injektionsstället
Mindre vanliga (Kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)	Känslstörning, obehag i huvudet, torra ögon, ögonlockssvullnad, ögonsvullnad, muskelryckning, injektionsstället: rodnad, smärta, stickningar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NUCEIVA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Oöppnad injektionsflaska

Använd NUCEIVA före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter ”Utg.dat” eller ”EXP”.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är: 100 enheter botulinumtoxin typ A.
- Övriga innehållsämnen är humant albumin och natriumklorid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NUCEIVA är ett vitt pulver till injektionsvätska, lösning, i en transparent injektionsflaska av glas. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ }

FÖLJANDE UPPGIFTER ÄR ENDAST AVSEDDA FÖR LÄKARE OCH HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL:

Botulinumtoxin-enheter är inte utbytbara mellan olika produkter. Rekommenderade doser i enheter skiljer sig åt från andra beredningar med botulinumtoxin.

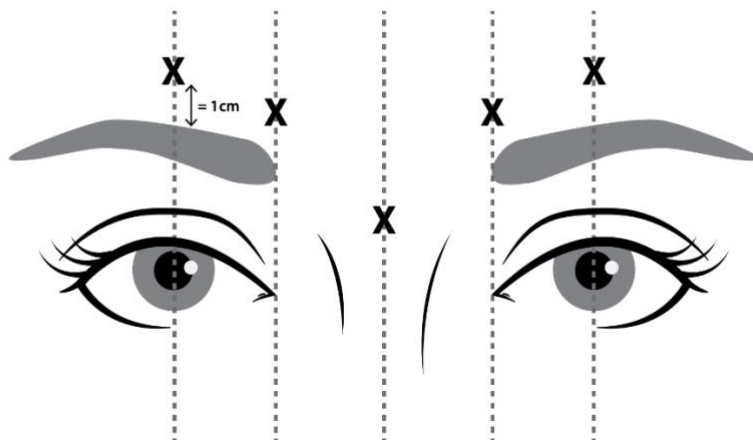
Beredning ska utföras i överensstämmelse med god klinisk sed, vilket särskilt gäller aseptisk teknik. NUCEIVA bereds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning, 2,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning, dras upp i en spruta för att få en beredd injektionsvätska, lösning, med en koncentration på 4 enheter/0,1 ml.

Mängd spädningsmedel som tillsätts till 100 enheter injektionsflaska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning)	Resulterande dos (enheter per 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 E

Den centrala delen av gummilocket ska rengöras med alkohol. Injicera spädningsvätskan långsamt in i injektionsflaskan genom gummiproppen och snurra injektionsflaskan försiktigt för att undvika bubbelbildning. Injektionsflaskan måste kasseras om inte vakuomet drar in spädningsmedlet i injektionsflaskan. Efter beredningen ska injektionsvätskan, inspekteras visuellt innan den används för att kontrollera att den är en klar, färglös lösning och fri från partiklar.

Beredd NUCEIVA (100 enheter/2,5 ml) injiceras med en steril 30 gauge-nål. Fyra enheter (4 E/0,1 ml) administreras på vart och ett av de fem injektionsställena (se figur 1): Två injektioner i varje korrugatormuskel (inferiora mediala och superiora mediala aspekten) och en injektion in procerusmuskeln för en total dos på 20 enheter.

Figur 1: Injektionspunkter



För att minska komplikationer med ögonlockssänkning (ptos) ska följande åtgärder vidtas:

- Undvik att injicera nära levator palpebrae superioris, särskilt hos patienter med större depressorkomplex för ögonbrynen.
- Laterala korrugatorinjektioner ska placeras minst 1 cm ovanför den benigna supraorbitala åsen.
- Kontrollera att den injicerade volymen/dosen är korrekt och, om möjligt, hålls till ett minimum.

Rutin för säker destruktion av injektionsflaskor, sprutor och använt material:

Direkt efter användningen och före destruktionen måste oanvänd beredd injektionsvätska, av NUCEIVA i injektionsflaskan och/eller sprutan inaktiveras med 2 ml utspädd natriumhypokloritlösning vid 0,5 procent eller 1 procent tillgängligt klorin. Efter att avfallet inaktiverats ska det kasseras enligt gällande anvisningar.

Töm inte använda injektionsflaskor, sprutor och material, utan kasta dem i lämpliga behållare och kassera dem i enlighet med gällande bestämmelser.

Rekommendationer om en olycka inträffar under hanteringen av botulinumtoxin:

Om en olycka inträffar under produktens hantering, oavsett om den inträffar i vakuumtorkat tillstånd eller efter beredning, måste nedan beskrivna åtgärder omedelbart vidtas.

- Toxinet är mycket känsligt för värme och vissa kemiska medel.
- Allt spill måste torkas upp, antingen med ett absorberande material som dränks i en lösning av natriumhypoklorit för den vakuumtorkade produkten, eller med ett torrt absorberande material för den beredda produkten.
- Kontaminerade ytor måste rengöras med ett absorberande material som dränks i en lösning av natriumhypoklorit och sedan torkas.
- Om en injektionsflaska har krossats ska glasbitarna noga samlas in och produkten torkas upp såsom beskrivs ovan, medan hudskador undviks.
- Om produkten har stänkt, tvätta med en lösning av natriumhypoklorit och skölj därefter grundligt med mycket vatten.
- Om den har stänkt i ögonen, skölj dem grundligt med mycket vatten eller med en lösning för ögontvätt.

- Om personen som ger injektionen skadas (skär eller sticker sig), följ ovanstående beskrivning och vidta lämpliga medicinska åtgärder i enlighet med den injicerade dosen.

Dessa anvisningar för användning, hantering och destruktion ska följas strikt.