

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUCEIVA 50 unités poudre pour solution injectable
NUCEIVA 100 unités poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 unités de toxine botulinique de type A sécrétée par *Clostridium botulinum*. Chaque flacon contient 100 unités de toxine botulinique de type A sécrétée par *Clostridium botulinum*.

Après reconstitution, chaque 0,1 mL de la solution contient 4 unités.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NUCEIVA est indiqué dans l'amélioration temporaire de l'apparence des rides verticales intersourcillères modérées à sévères observées lors du froncement maximal des sourcils (rides glabellaires), lorsque la sévérité des rides du haut du visage entraîne un retentissement psychologique importante chez les patients adultes de moins de 65 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

NUCEIVA ne doit être administré que par des médecins dûment qualifiés et expérimentés dans le traitement des rides glabellaires et dans l'utilisation du matériel requis.

Posologie

Le volume d'injection recommandé par site musculaire est de 4 U/0,1 mL. Cinq sites d'injection (voir Figure 1): 2 injections dans chaque muscle corrugator (au niveau de la partie inférieure médiane et de la partie supérieure médiane du muscle) et 1 injection dans le muscle procérus pour une dose totale de 20 unités.

Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à un autre. Les doses recommandées diffèrent des autres préparations de toxine botulinique.

En l'absence d'effets indésirables survenus après le traitement initial, un deuxième traitement peut être pratiqué en respectant un intervalle de trois mois minimum entre le premier et le deuxième traitement.

En cas d'échec du traitement (aucune amélioration visible des rides glabellaires lors du froncement maximal) un mois après le premier traitement, les approches suivantes pourront être envisagées:

- examen des causes de l'échec (technique d'injection inappropriée, injection dans les mauvais muscles, formation d'anticorps neutralisant la toxine botulinique, par exemple);
- réévaluation de la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A.

L'efficacité et la sécurité d'emploi des injections répétées au-delà de 12 mois n'ont pas été évaluées.

Patients âgés

Les données cliniques concernant ce médicament sont limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir la rubrique 5.1). Il est déconseillé d'utiliser ce médicament chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie intramusculaire.

Une fois reconstitué, NUCEIVA ne doit être utilisé que pour traiter un seul patient, au cours d'une séance unique.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant l'utilisation, les précautions préalables à la manipulation ou l'administration du médicament, la manipulation et l'élimination des flacons, voir la rubrique 6.6.

Il convient de veiller à ce que ce médicament ne soit pas injecté dans un vaisseau sanguin lors de son injection dans les rides verticales intersourcillères observées lors d'un froncement maximal (également appelées rides glabellaires) (voir la rubrique 4.4).

La manipulation physique (le frottement par exemple) du site d'injection immédiatement après l'administration doit être évitée.

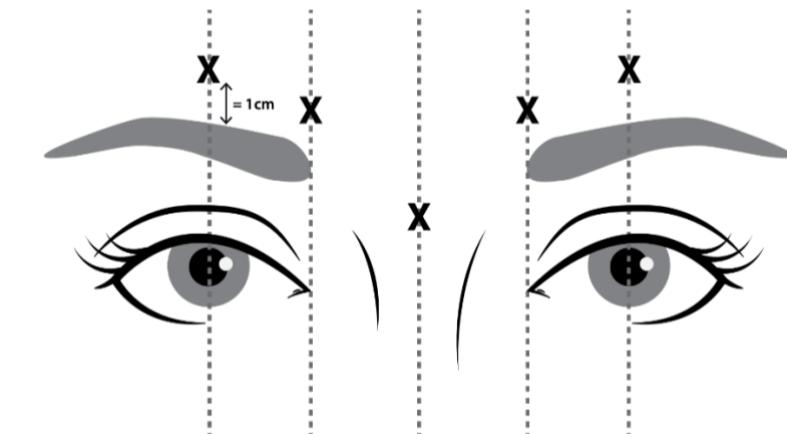
Instructions pour l'administration dans les rides glabellaires observées lors du froncement maximal des sourcils

Après reconstitution (50 unités/1,25 mL; 100 unités/2,5 mL), NUCEIVA est injecté au moyen d'une aiguille stérile de 30 gauges.

Afin de réduire les risques de ptôsis de la paupière, les mesures suivantes doivent être adoptées:

- deux injections doivent être administrées dans chaque muscle corrugator (au niveau de la partie inférieure médiane et de la partie supérieure médiane du muscle) et 1 injection dans le muscle procérus pour une dose totale de 20 unités.
- Les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure doivent être évitées, tout particulièrement chez les patients dotés d'importants complexes abaisseurs des sourcils.
- Les injections dans la partie supérieure du muscle corrugator doivent être réalisées à une distance d'au moins 1 cm au-dessus du bord supra-orbitaire.

Figure 1: Points d'injection



4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Troubles généralisés de l'activité musculaire (par ex. myasthénie grave ou syndrome de Lambert-Eaton).

Infection ou inflammation au niveau des sites d'injection proposés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

L'anatomie et les repères anatomiques des muscles corrugators et procérus des sourcils ainsi que des structures vasculaires et nerveuses voisines dans la région glabellaire doivent être maîtrisés avant d'administrer ce médicament. L'injection dans des structures anatomiques vulnérables, telles que les nerfs et les vaisseaux sanguins, doit être évitée.

Une douleur localisée, inflammation, paresthésie, hypoesthésie, sensibilité, gonflement/oedème, érythème, infection localisée, saignement et/ou contusion, ont été associés à l'injection. Une douleur et/ou une anxiété liées à l'aiguille ont donné lieu à des réactions vasovagales, notamment à une hypotension symptomatique transitoire et à une syncope.

Il convient de faire preuve de prudence lorsque le muscle ciblé présente une faiblesse ou une atrophie marquée.

Il convient de veiller à ce que ce médicament ne soit pas injecté dans un vaisseau sanguin lorsqu'il est injecté dans les rides glabellaires observées lors d'un froncement maximal des sourcils (voir la rubrique 4.2).

Il existe un risque de ptôsis des paupières après le traitement (voir la rubrique 4.2).

Il convient de faire preuve de prudence si les injections de toxine botulinique antérieures ont donné lieu à des complications.

Troubles hémorragiques

Il convient de faire preuve de prudence lorsque ce médicament est utilisé chez des patients présentant des troubles hémorragiques étant donné que l'injection peut générer des hématomes.

Diffusion locale et à distance de la toxine

Des effets indésirables pouvant être associés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration ont été signalés très rarement pour la toxine botulinique (voir la rubrique 4.8). Les troubles de la respiration et de la déglutition sont graves et peuvent entraîner la mort. L'injection de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients présentant des antécédents de dysphagie et pneumopathie d'inhalation.

Les patients et leur entourage doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate en cas d'apparition de troubles de la déglutition, de troubles du langage ou de troubles respiratoires.

Troubles neuromusculaires préexistants

Les patients présentant des troubles neuromusculaires non reconnus peuvent présenter un risque accru d'effets systémiques cliniquement significatifs, notamment une dysphagie sévère et une atteinte respiratoire à partir de dose thérapeutiques de toxine botulinique de type A. Dans certains de ces cas, la dysphagie a duré plusieurs mois et a nécessité la mise en place d'une sonde d'alimentation gastrique (voir la rubrique 4.3).

Il convient également de faire preuve de prudence lorsque la toxine botulinique de type A est utilisée pour traiter des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique ou de troubles neuromusculaires périphériques.

Réactions d'hypersensibilité

Dans de très rares cas, une réaction anaphylactique peut se produire après l'injection de toxine botulinique. De l'épinéphrine (adrénaline) ou toute autre mesure anti-anaphylactique doit donc être disponible.

Formation d'anticorps

Des anticorps contre la toxine botulinique de type A peuvent se développer pendant un traitement par la toxine botulinique. Certains des anticorps ainsi formés sont neutralisants, ce qui peut donner lieu à un échec du traitement par la toxine botulinique de type A.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Théoriquement, l'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé par des antibiotiques du groupe des aminosides ou la spectinomycine, ou d'autres médicaments bloquant la transmission neuromusculaire (par exemple, les agents bloquants neuromusculaires).

L'effet de l'administration de différents sérotypes de neurotoxine botulinique simultanément ou à plusieurs mois d'intervalle n'est pas connu. Une faiblesse neuromusculaire excessive peut être exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulinique avant la disparition des effets de la toxine botulinique administrée précédemment.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée clinique appropriée sur l'utilisation de la toxine botulinique de type A pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir la rubrique 5.3). Ce médicament n'est pas recommandé au cours de la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'existe pas de données quant à la question de savoir si la toxine botulinique de type A est excrétée dans le lait maternel. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet de ce médicament sur la fertilité humaine est inconnu. Toutefois, il a été démontré qu'une autre toxine botulinique de type A altérait la fertilité des animaux mâles et femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il existe un risque potentiel d'asthénie, de faiblesse musculaire, de vertiges et de troubles visuels, qui pourrait avoir une incidence sur la conduite et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves qui peuvent survenir à la suite d'un traitement par ce médicament sont le ptôsis des paupières, une réaction immunitaire, la propagation à distance de la toxine, le développement ou l'exacerbation d'un trouble neuromusculaire, et des réactions d'hypersensibilité. Les effets indésirables les plus couramment observés au cours d'un traitement sont les maux de tête, qui surviennent chez 9 % des patients, suivis du ptôsis des paupières, qui survient chez 1 % des patients.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Tableau 1 Les effets indésirables associées à NUCEIVA sont classés par classe de systèmes d'organes et les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); très rare ($< 1/10\,000$).

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel	Fréquence
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Rare
Affections psychiatriques	Dépression	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Vertiges, migraines, trouble du tonus musculaire, trouble de la parole	Peu fréquent
	Dysesthésie, gêne au niveau de la tête, hypoesthésie, paresthésie, troubles sensoriels	Rare
Affections oculaires	Ptôsis des paupières	Fréquent
	Asthénopie, blépharospasme, ptôsis du sourcil, œdème de la paupière, gonflement de l'œil, vision floue	Peu fréquent

	Diplopie, sécheresse oculaire, trouble sensoriel au niveau de la paupière	Rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Rare
Affections vasculaires	Bouffées congestives	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Peu fréquent
	Kystes dermiques, érythème, réaction de photosensibilité, masse cutanée, constriction de la peau	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Contractions musculaires, douleurs musculo-squelettiques, myalgie, douleur cervicale	Rare
Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration	Hématome au niveau du site d'application, syndrome grippal, hématome au niveau du site d'injection, douleur au niveau du site d'injection, gonflement au niveau du site d'injection	Fréquent
	Site d'injection : érythème, paresthésie au niveau du site d'injection, prurit au niveau du site d'injection, douleur, sensibilité au toucher	Rare
Investigations	Test de la pression intraoculaire	Rare
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Peu fréquent
	Gonflement postopératoire, céphalées liées aux procédures	Rare

Remarque: Sur les 1 659 sujets traités par NUCEIVA, un seul a manifesté un événement rare. Entre 2 et 7 sujets ont fait l'objet d'événements peu fréquents.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables liés à l'application

Les effets indésirables liés à l'application qui ont été rapportés à la suite de l'administration de ce médicament sont des événements qui sont individuellement peu fréquents, mais fréquents lorsqu'ils sont combinés. Ces effets incluent des hématomes au niveau du site d'application et d'injection, une douleur au niveau du site d'injection et un gonflement au niveau du site d'injection. Les événements rares au niveau du site d'injection qui ont été rapportés incluent un érythème, une paresthésie, un prurit, une douleur et une sensibilité au toucher.

Effets indésirables de la classe de substance toxine botulinique de type A

Atrophie musculaire

Une atrophie musculaire est attendue après plusieurs traitements par la toxine botulinique faisant suite à une paralysie flasque des muscles traités.

Diffusion de la toxine

Des effets indésirables potentiellement liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration ont été rapportés dans de très rares cas avec la toxine botulinique (par ex., faiblesse musculaire, difficultés à respirer, dysphagie ou constipation) (voir la rubrique 4.4).

Réactions d'hypersensibilité

Dans de très rares cas, une réaction anaphylactique peut se produire après l'injection de toxine botulinique. De l'épinéphrine (adrénaline) ou toute autre mesure anti-anaphylactique doit donc être disponible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes de surdosage

Les signes de surdosage peuvent ne pas être visibles immédiatement après l'injection. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle, le patient doit être mis sous observation médicale pendant plusieurs jours, afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de faiblesse générale ou de paralysie musculaire. L'hospitalisation doit être envisagée si le patient présente des symptômes d'intoxication par la toxine botulinique de type A (faiblesse généralisée, ptôsis, diplopie, troubles de la déglutition et de la parole, ou parésie des muscles respiratoires).

L'administration de doses trop rapprochées ou trop élevées peut accroître le risque de formation d'anticorps. La formation d'anticorps peut conduire à l'échec du traitement.

Le surdosage de ce médicament dépend de la dose, du site d'injection et des propriétés des tissus sous-jacents. Aucun cas de toxicité systémique résultant d'une injection accidentelle de toxine botulinique de type A n'a été observé. Des doses trop élevées peuvent engendrer une paralysie neuromusculaire généralisée et profonde, locale ou à distance. Aucun cas d'ingestion de toxine botulinique de type A n'a été signalé.

Gestion du surdosage

En cas de surdosage, le patient doit être mis sous observation médicale afin de déceler tout symptôme de paralysie musculaire ou de faiblesse musculaire excessive. Un traitement symptomatique devra être instauré si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: myorelaxants, autres myorelaxants à action périphérique, code ATC: M03AX01.

Mécanisme d'action

La toxine botulinique de type A bloque la libération d'acétylcholine périphérique au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques en clivant la SNAP-25, une protéine nécessaire à la fixation et à la libération de l'acétylcholine par les vésicules situées dans les terminaisons nerveuses, conduisant ainsi à une dénervation du muscle et à une paralysie flasque.

Après l'injection, il se produit une liaison initiale rapide et extrêmement forte de la toxine à des récepteurs cellulaires de surface spécifiques. Cette étape est suivie d'un passage de la toxine à travers la membrane plasmatische par endocytose médiée par récepteurs. Enfin, la toxine est libérée dans le cytosol et cette étape s'accompagne d'une inhibition progressive de la libération d'acétylcholine. Les signes cliniques sont visibles au bout de 2 à 3 jours, le pic d'effet étant observé 4 semaines après l'injection.

Après injection intramusculaire, le rétablissement de la conduction nerveuse se produit normalement dans un délai de 12 semaines après l'injection, lorsque les terminaisons nerveuses rétablissent leurs connexions avec les plaques basales.

Efficacité et sécurité cliniques

Rides glabellaires

540 patients présentant des rides glabellaires modérées à sévères, visibles lors du froncement maximal des sourcils, et pour lesquels ces rides induisaient un retentissement psychologique important (sur l'humeur, anxiété /ou symptômes dépressifs) ont été inclus dans l'étude clinique européenne/canadienne.

Dans le cadre de l'évaluation par l'investigateur de la sévérité des rides glabellaires lors du froncement maximal des sourcils, les injections de NUCEIVA ont réduit significativement la sévérité des rides glabellaires lors du froncement maximal des sourcils de 1 point ou plus jusqu'à 139 jours.

Tableau 2 — Critère principal d’efficacité — Score de 0 (aucune ride) ou 1 (sévérité légère) sur la Glabellar line scale (échelle des rides glabellaires) lors du froncement maximal, au 30^e jour, évalué par l’investigateur, Population PP

Répondeurs pour le critère principal d’efficacité	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Différence absolue		
				BOTOX contre placebo	NUCEIVA contre placebo	NUCEIVA contre BOTOX
Nombre	2/48	202/244	205/235			
Pourcentage	4,2 %	82,8 %	87,2 %	78,6 %	83,1 %	4,4 %
(% IC)	(0,0; 9,8)	(78,1; 87,5)	(83,0; 91,5)	(66,5; 85,5)	(70,3; 89,4)	(-1,9; 10,8)
Valeur p				< 0,001	< 0,001	

Glabellar Line Scale (GLS) (Échelle des rides glabellaires); 0=aucune ride, 1=léger, 2=modéré, 3=sévère

Deux jours après l’injection, 12,2 % (6/49) des patients recevant le placebo, 57,0 % (139/244) des patients traités par Botox et 54,2 % (130/240) des patients traités par NUCEIVA ont été considérés par les investigateurs comme répondant au traitement (aucune ride ou sévérité légère lors d’un froncement maximal des sourcils).

Tableau 3 — Critère d’évaluation exploratoire — Score de 0 (aucune ride) ou 1 (sévérité légère) sur la Glabellar Line Scale lors du froncement maximal, au 30^e jour, évalué par l’investigateur chez les patients traités par NUCEIVA, en fonction du score GLS au froncement maximal à l’inclusion, Population ITT

NUCEIVA (N=245)		
Score GLS au froncement maximal à l’inclusion	GLS = 0 au jour 30 lors du froncement maximal	GLS = 1 au jour 30 lors du froncement maximal
2 (modéré)		
Nombre	35/62	25/62
Pourcentage	56,5 %	40,3 %
3 (Sévère)		
Nombre	41/179	108/179
Pourcentage	22,9 %	60,3 %

Glabellar Line Scale (GLS) (Échelle des rides glabellaires); 0=aucune ride, 1=léger, 2=modéré, 3=sévère. Les dénominateurs sont basés sur le nombre de sujets présentant le niveau précité de sévérité au froncement maximal à l’inclusion qui ont eu, à la fois, une évaluation par l’investigateur de leur score GLS au froncement maximal à l’inclusion et au 30^e jour.

Tableau 4 — Critère d'évaluation exploratoire — Score de 0 (aucune ride) ou 1 (sévérité légère) sur la Glabellar Line Scale lors du froncement maximal, au 30^e jour, évalué par l'investigateur chez les patients traités par NUCEIVA, en fonction de catégories du score GLS au repos à l'inclusion, Population ITT

Catégorie du score GLS au repos à l'inclusion	NUCEIVA (N=245)	
	GLS = 0 au jour 30 lors du froncement maximal	GLS = 1 au jour 30 lors du froncement maximal
≤ 1 (c'est-à-dire aucune ride ou sévérité légère)		
Nombre	61/103	40/103
Pourcentage	59,2 %	38,8 %
> 1 (c'est-à-dire modéré ou sévère)		
Nombre	15/138	93/138
Pourcentage	10,9 %	67,4 %

Glabellar Line Scale (GLS) (Échelle des rides glabellaires); 0=aucune ride, 1=léger, 2=modéré, 3=sévère. Les dénominateurs sont basés sur le nombre de sujets présentant le niveau précité de sévérité au repos lors de l'inclusion qui ont eu, à la fois, une évaluation par l'investigateur de leur score GLS avec froncement maximal à l'inclusion et au 30^e jour.
Les injections de NUCEIVA ont également permis de réduire la sévérité des rides glabellaires au repos (critère d'évaluation exploratoire).

Tableau 5 — Critère d'évaluation exploratoire — Score ≥ 2 points de plus sur la Glabellar Line Scale (échelle des rides glabellaires) au repos, lors de l'évaluation au 30^e jour par l'investigateur, Population PP

Répondeurs pour le critère d'efficacité exploratoire	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Différence absolue		
				BOTOX contre placebo	NUCEIVA contre placebo	NUCEIVA contre BOTOX
Nombre	0/27	36/149	32/133			
Pourcentage	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %
(% IC)	(0,0; 12,8)	(17,5; 31,8)	(17,1; 32,2)	(11,4; 32,3)	(11,3; 32,4)	(-10,1; 9,9)
Valeur P				0,003	0,003	0,984

Les données cliniques de l'étude de phase III consacrée à NUCEIVA chez des patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

La durée de réponse dans l'étude de phase III était de 139 jours, sur la base d'une amélioration du score GLS de 1 point.

Au total, 922 patients ont participé à deux études non contrôlées en ouvert d'une durée de 1 an et, au cours de ces études, le patient moyen a reçu 3 traitements.

Le retentissement psychologique des rides glabellaires a été confirmé lors de l'inclusion dans l'étude et bien qu'aucun effet bénéfique n'ait pu être démontré sur le plan du bien-être psychologique, des effets significatifs sur les résultats rapportés par les patients ont été démontrés par rapport au placebo. De plus, les effets de NUCEIVA sur le bien-être psychologique et les résultats rapportés par les patients étaient comparables à ceux du BOTOX, le contrôle actif utilisé dans l'étude pivot.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Ce médicament n'a pas été détecté dans le sang périphérique après une injection intramusculaire à la dose recommandée.

Aucune étude d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'élimination (ADME) de la substance active n'a été réalisée en raison de la nature de ce produit.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité à doses aiguës et répétées n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité pour la reproduction

L'incidence potentielle de ce médicament sur la fertilité n'a pas été étudiée chez les animaux. Chez les rates gravides, des injections intramusculaires quotidiennes de 0,5, 1 ou 4 unités/kg au cours de la période de l'organogenèse (entre le jour 6 et le jour 16 de la gestation) n'ont pas entraîné d'effets toxicologiques significatifs associés au produit expérimental sur les mères ni sur le développement embryo-fœtal. Les effets sur le développement péri-/postnatal n'ont pas été évalués.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Albumine humaine

Chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

50 unités

30 mois

100 unités

30 mois

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 72 heures à 2 et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf en cas de reconstitution/dilution réalisées en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (en verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et d'un opercule (aluminium).

Nuceiva 100 U :

Boîte de un.

Nuceiva 50 U :

Boîte de un.

Emballage multiple contenant 4 flacons (4 x 1).

Emballage multiple contenant 10 flacons (10 x 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La reconstitution doit être effectuée dans le respect des principes des techniques d'asepsie. Ce médicament est reconstitué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Selon le tableau des dilutions ci-après, la quantité de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) est aspirée dans une seringue pour obtenir une solution reconstituée à une concentration de 4 unités/0,1 mL.

	Flacon de 50 unités	Flacon de 100 unités
Quantité de solvant ajoutée [solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)]	1,25 mL	2,5 mL
Dose résultante (unités par 0,1 mL)	4 unités	4 unités

La partie centrale du bouchon en caoutchouc doit être nettoyée avec de l'alcool.

La solution est préparée en injectant lentement le solvant dans le flacon à l'aide d'une aiguille à travers le bouchon de caoutchouc et en faisant tourner délicatement le flacon en évitant la formation de bulles. Le flacon doit être éliminé si le vide ne permet pas d'aspirer le solvant dans le flacon. Une fois la solution reconstituée, elle doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides, incolores et dépourvues de particules doivent être utilisées.

Procédure à suivre pour une élimination en toute sécurité des flacons, des seringues et des matériels utilisés:

Immédiatement après utilisation, et avant élimination, la solution NUCEIVA reconstituée dans le flacon qui n'a pas été utilisée et/ou la seringue doivent être inactivées, avec 2 mL de solution diluée d'hypochlorite de sodium à 0,5 % ou 1 % (eau de Javel) avant d'être éliminées conformément à la réglementation en vigueur.

Les flacons, les seringues et les matériels utilisés ne doivent pas être vidés et doivent être jetés dans des conteneurs appropriés avant d'être éliminés en tant que déchet médical à risque biologique conformément à la réglementation en vigueur.

Recommandations en cas d'accident lors de la manipulation de la toxine botulinique:

En cas d'accident lors de la manipulation du produit, qu'il soit à l'état déshydraté ou reconstitué, les mesures appropriées décrites ci-après doivent être prises immédiatement.

- La toxine est très sensible à la chaleur et à certains agents chimiques.
- Tout déversement doit être essuyé: soit à l'aide d'un matériau absorbant imprégné d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans le cas du produit déshydraté, soit à l'aide d'un matériau absorbant sec dans le cas du produit reconstitué.
- Les surfaces contaminées doivent être nettoyées avec un matériau absorbant imprégné d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) puis séchées.
- Si un flacon est cassé, il convient de recueillir soigneusement les morceaux de verre et d'essuyer le produit comme indiqué ci-dessus, en évitant toute coupure de la peau.
- En cas d'éclaboussures sur la peau, laver à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium, puis rincer abondamment à l'eau.
- En cas d'éclaboussures dans les yeux, rincer abondamment les yeux à l'eau ou à l'aide d'une solution de rinçage oculaire.

Si le préposé aux injections se blesse (se coupe ou se pique par exemple), procéder comme ci-dessus et adopter les mesures médicales appropriées.

Ces instructions relatives à l'utilisation, à la manipulation et à l'élimination doivent être strictement respectées.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 27 septembre 2019

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Daewoong Pharmaceutical Co. Limited

35-14 Jeyakgongdan 4-gil

Hyangnam-eup

Hwaseong-si

Gyeonggi-do

18623

CORÉE, RÉPUBLIQUE DE

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Evolus Pharma B.V.

Apollolaan 151

1077 AR Amsterdam

PAYS-BAS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE/50 unités****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NUCEIVA 50 unités poudre pour solution injectable
toxine botulinique de type A

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 unités de toxine botulinique de type A
Après reconstitution, chaque 0,1 mL de la solution contient 4 unités
Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Albumine humaine, chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intramusculaire
À usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Evolus Pharma B.V.
Apolloalaan 151
1077 AR Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1364/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE/50 unités – Emballage extérieur des conditionnements multiples (avec Bluebox)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NUCEIVA 50 unités poudre pour solution injectable
toxine botulinique de type A

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 unités de toxine botulinique de type A
Après reconstitution, chaque 0,1 mL de la solution contient 4 unités
Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Albumine humaine, chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
Conditionnement multiple : 4 flacons (4 x 1)
Conditionnement multiple : 10 flacons (10 x 1)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intramusculaire
À usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE/50 unités – Emballage intermédiaire des conditionnements multiples (avec Bluebox)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUCEIVA 50 unités poudre pour solution injectable
toxine botulinique de type A

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 unités de toxine botulinique de type A
Après reconstitution, chaque 0,1 mL de la solution contient 4 unités
Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Albumine humaine, chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable

1 flacon. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

1 flacon. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intramusculaire

À usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON/50 unités

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NUCEIVA 50 unités poudre pour solution injectable
toxine botulinique de type A
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 unités.

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE/100 unités****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NUCEIVA 100 unités poudre pour solution injectable
toxine botulinique de type A

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 unités de toxine botulinique de type A
Après reconstitution, chaque 0,1 mL de la solution contient 4 unités
Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Albumine humaine, chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intramusculaire

À usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Evolut Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1364/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE

FLACON/100 unités

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NUCEIVA 100 unités poudre pour solution injectable
toxine botulinique de type A
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 unités.

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

NUCEIVA 50 unités poudre pour solution injectable toxine botulinique de type A

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que NUCEIVA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NUCEIVA
3. Comment utiliser NUCEIVA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver NUCEIVA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NUCEIVA et dans quels cas est-il utilisé

NUCEIVA contient la substance active toxine botulinique de type A.

Il empêche la contraction des muscles ce qui est à l'origine d'une paralysie temporaire. Il agit en bloquant les impulsions nerveuses des muscles dans lesquels il a été injecté.

NUCEIVA est utilisé pour l'amélioration temporaire de l'aspect des rides verticales situées entre les sourcils. Il est utilisé chez les adultes de moins de 65 ans chez qui ces rides du visage ont un retentissement psychologique important.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NUCEIVA

N'utilisez jamais NUCEIVA:

- si vous êtes allergique à la toxine botulinique de type A ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous présentez une myasthénie grave ou un syndrome de Lambert-Eaton (maladies chroniques qui touchent les muscles) ;
- si vous présentez une infection ou une inflammation au niveau des sites d'injection proposés entre les sourcils et au-dessus des sourcils (comme le montre la Figure 1).

Avertissements et précautions

Des effets secondaires potentiellement liés à la diffusion de la toxine botulinique à distance du site d'injection peuvent se produire dans de très rares cas (c'est-à-dire faiblesse musculaire, difficulté à avaler ou aliments solides ou liquides déviés dans les voies respiratoires). Les patients recevant les doses recommandées peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive.

L'injection a été associée à une douleur localisée, une inflammation/un gonflement, une sensation anormale (paresthésie), une diminution des sensations (hypoesthésie), une sensibilité au toucher, une éruption cutanée (érythème), une infection localisée, un saignement et/ou une ecchymose. La douleur et/ou l'anxiété liées à l'aiguille ont entraîné des réponses vasovagales comme pâleur, nausées,

transpiration, vision trouble, battements cardiaques rapides, tête qui tourne et/ou chute temporaire de la tension artérielle provoquant une sensation de vertige ou un évanouissement.

Consultez votre médecin immédiatement si vous avez du mal à avaler, à parler ou à respirer après le traitement.

- Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients ayant déjà présenté des problèmes de déglutition (dysphagie) et de respiration, récemment ou par le passé, ce qui, selon l'avis du médecin, pourrait empêcher l'administration sûre du produit.
- Des doses trop fréquentes ou trop élevées peuvent entraîner la formation d'anticorps. La formation d'anticorps peut inhiber l'action de la toxine botulinique de type A, même pour d'autres usages.
- Dans de très rares cas, une réaction allergique peut se produire après l'injection de toxine botulinique. Les symptômes peuvent comprendre les réactions cutanées telles qu'une urticaire et des démangeaisons, et une peau rouge ou pâle, un gonflement des yeux, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, un pouls faible et rapide, des sensations de vertige, et une respiration sifflante ou une difficulté respiratoire.
- Un affaissement de la paupière peut se produire après le traitement.

Veuillez indiquer à votre médecin si:

- vous avez rencontré des problèmes lors d'injections antérieures de toxine botulinique;
- vous n'observez aucune amélioration significative de vos rides un mois après votre premier traitement ;
- vous souffrez de certaines maladies affectant votre système nerveux (telles que la sclérose latérale amyotrophique ou la neuropathie motrice) ;
- vous présentez une inflammation au niveau du(des) site(s) d'injection proposé(s) ;
- les muscles devant recevoir l'injection sont faibles ou atrophiés ;
- vous présentez un trouble de la coagulation, étant donné que l'injection peut générer un hématome.

Enfants et adolescents

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans.

Autres médicaments et NUCEIVA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

L'utilisation de la toxine botulinique n'est pas recommandée en association avec les antibiotiques du groupe des aminosides ou la spectinomycine, ou d'autres médicaments qui interfèrent avec les impulsions nerveuses du muscle.

Informez votre médecin si vous avez récemment reçu une injection d'un médicament contenant de la toxine botulinique (la substance active de NUCEIVA), car cela pourrait entraîner une augmentation excessive de l'effet de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée au cours de la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Ce médicament n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La faiblesse musculaire, les vertiges et les troubles visuels induits par ce médicament peuvent rendre la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dangereuse. Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines jusqu'à disparition de ces effets.

NUCEIVA contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment utiliser NUCEIVA

Les doses unitaires de NUCEIVA ne peuvent être interchangées avec celles utilisées pour d'autres préparations de toxine botulinique.

Ce médicament doit uniquement être injecté par des médecins dûment qualifiés et expérimentés dans le traitement des rides glabellaires observées lors du froncement maximal des sourcils.

La dose habituelle de NUCEIVA est de 20 unités. Le volume recommandé de 0,1 millilitre (mL) (4 unités) de ce médicament vous sera injecté dans chacun des 5 sites d'injection.

L'amélioration de la sévérité des rides intersourcillères se produit généralement quelques jours après le traitement.

Votre médecin décidera de l'intervalle entre deux traitements.

Comment NUCEIVA est-il injecté

Ce médicament est injecté dans vos muscles (voie intramusculaire), directement dans la zone concernée au-dessus et entre les sourcils.

Une fois reconstitué, NUCEIVA ne doit être utilisé que pour le traitement d'un seul patient au cours d'une séance unique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

De manière générale, les effets indésirables surviennent dans les premiers jours suivant l'injection et sont temporaires. La plupart des effets indésirables sont d'intensité faible à modérée.

Si vous avez des difficultés à respirer, à avaler ou à parler après avoir reçu ce médicament, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous développez une urticaire, un gonflement (y compris un gonflement au niveau du visage ou de la gorge), une respiration sifflante, une sensation de malaise ou un essoufflement, contactez immédiatement votre médecin car il pourrait s'agir de symptômes d'une réaction allergique.

La probabilité de ressentir un effet indésirable est décrite par les catégories suivantes:

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 10)	Céphalées, déséquilibre musculaire donnant lieu à des sourcils relevés ou asymétriques, affaissement de la paupière, hématome au niveau du site d'injection
Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 100)	Trouble sensoriel, gêne au niveau de la tête, sécheresse oculaire, gonflement de la paupière, gonflement de l'œil, contraction musculaire, site d'injection: rougeur, douleur, picotement

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NUCEIVA

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Flacon avant ouverture

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après «EXP».

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NUCEIVA

- La substance active est: 50 unités de toxine botulinique de type A.
- Les autres composants sont l'albumine humaine et le chlorure de sodium.

Comment se présente NUCEIVA et contenu de l'emballage extérieur

NUCEIVA se présente sous la forme d'une poudre blanche pour solution injectable dans un flacon en verre transparent.

Chaque boîte contient un flacon ou 4 flacons (4 x 1), ou 10 flacons (10 x 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Evolus Pharma B.V.

Apollolaan 151

1077 AR Amsterdam

Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

LES INFORMATIONS SUIVANTES SONT DESTINEES EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTE:

Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à un autre. Les doses recommandées (exprimées en unités) diffèrent des autres préparations de toxine botulinique.

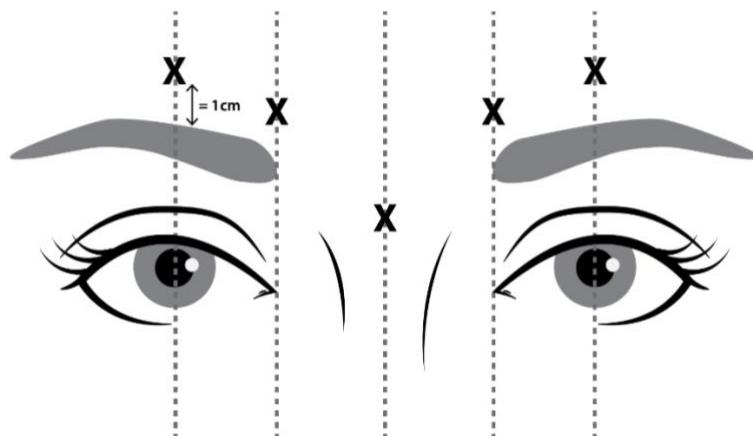
La reconstitution doit être effectuée conformément aux bonnes pratiques cliniques, notamment en ce qui concerne les techniques d'asepsie. NUCEIVA est reconstitué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). 1,25 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) sont aspirés dans une seringue pour obtenir une solution injectable reconstituée présentant une concentration de 4 unités/0,1 mL.

Quantité de solvant ajoutée au flacon de 50 unités [solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)]	Dose obtenue (unités pour 0,1 mL)
1,25 mL	4,0 U

La partie centrale du bouchon en caoutchouc doit être nettoyée avec de l'alcool. Injectez lentement le diluant dans le flacon à l'aide d'une aiguille à travers le bouchon de caoutchouc et faites tourner délicatement le flacon en évitant la formation de bulles. Le flacon doit être éliminé si le vide ne permet pas d'aspirer le diluant dans le flacon. Une fois reconstituée, la solution doit être inspectée visuellement avant d'être utilisée afin de vérifier qu'elle est limpide et incolore, sans particules en suspension.

Après reconstitution, NUCEIVA (50 unités/1,25 mL) est injecté au moyen d'une aiguille stérile de 30 gauges. Quatre unités (4 U/0,1 mL) sont administrées dans chacun des 5 sites d'injection (voir Figure 1): 2 injections dans chaque muscle corrugator (au niveau de la partie inférieure médiane et de la partie supérieure médiane du muscle) et 1 injection dans le muscle procérus pour une dose totale de 20 unités.

Figure 1: Points d'injection



Afin de réduire les risques de ptôsis des paupières, les mesures suivantes doivent être prises:

- Évitez toute injection à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure, tout particulièrement chez les patients dotés d'importants complexes musculaires abaisseurs des sourcils.
- Les injections dans la partie supérieure du muscle corrugator doivent être réalisées à une distance d'au moins 1 cm au-dessus du bord supra-orbitaire.
- Veillez à ce que le volume/la dose injecté(e) soit précis(e) et, dans la mesure du possible, réduit(e) au minimum.

Procédure à suivre pour une élimination en toute sécurité des flacons, des seringues et des matériaux utilisés:

Immédiatement après utilisation, et avant élimination, la solution de NUCEIVA reconstituée dans le flacon qui n'a pas été utilisée et/ou la seringue doivent être inactivées à l'aide de 2 mL de solution diluée d'hypochlorite de sodium à 0,5 % ou du chlore à 1 % disponible. Une fois la solution restante inactivée, celle-ci doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Les flacons, les seringues et les matériaux utilisés ne doivent pas être vidés et doivent être jetés dans des conteneurs appropriés avant d'être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

Recommandations en cas d'accident lors de la manipulation de la toxine botulinique:

En cas d'accident lors de la manipulation du produit, qu'il soit à l'état déshydraté ou reconstitué, les mesures appropriées décrites ci-après doivent être prises immédiatement.

- La toxine est très sensible à la chaleur et à certains agents chimiques.
- Tout déversement doit être essuyé: soit à l'aide d'un matériau absorbant imprégné d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans le cas du produit déshydraté, soit à l'aide d'un matériau absorbant sec dans le cas du produit reconstitué.
- Les surfaces contaminées doivent être nettoyées avec un matériau absorbant imprégné d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) puis séchées.
- Si un flacon est cassé, il convient de recueillir soigneusement les morceaux de verre et d'essuyer le produit comme indiqué ci-dessus, en évitant toute coupure de la peau.
- En cas d'éclaboussures, laver à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium, puis rincer abondamment à l'eau.
- En cas d'éclaboussures dans les yeux, rincer abondamment les yeux à l'eau ou à l'aide d'une solution de rinçage oculaire.
- Si l'opérateur se blesse (se coupe ou se pique par exemple), procéder comme ci-dessus et adopter les mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée.

Ces instructions relatives à l'utilisation, à la manipulation et à l'élimination doivent être strictement respectées.

Notice: Information de l'utilisateur

NUCEIVA 100 unités poudre pour solution injectable toxine botulinique de type A

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que NUCEIVA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NUCEIVA
3. Comment utiliser NUCEIVA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver NUCEIVA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NUCEIVA et dans quels cas est-il utilisé

NUCEIVA contient la substance active toxine botulinique de type A.

Il empêche la contraction des muscles ce qui est à l'origine d'une paralysie temporaire. Il agit en bloquant les impulsions nerveuses des muscles dans lesquels il a été injecté.

NUCEIVA est utilisé pour l'amélioration temporaire de l'aspect des rides verticales situées entre les sourcils. Il est utilisé chez les adultes de moins de 65 ans chez qui ces rides du visage ont un retentissement psychologique important.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NUCEIVA

N'utilisez jamais NUCEIVA:

- si vous êtes allergique à la toxine botulinique de type A ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous présentez une myasthénie grave ou un syndrome de Lambert-Eaton (maladies chroniques qui touchent les muscles) ;
- si vous présentez une infection ou une inflammation au niveau des sites d'injection proposés entre les sourcils et au-dessus des sourcils (comme le montre la Figure 1).

Avertissements et précautions

Des effets secondaires potentiellement liés à la diffusion de la toxine botulinique à distance du site d'injection peuvent se produire dans de très rares cas (c'est-à-dire faiblesse musculaire, difficulté à avaler ou aliments solides ou liquides déviés dans les voies respiratoires). Les patients recevant les doses recommandées peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive.

L'injection a été associée à une douleur localisée, une inflammation/un gonflement, une sensation anormale (paresthésie), une diminution des sensations (hypoesthésie), une sensibilité au toucher, une éruption cutanée (érythème), une infection localisée, un saignement et/ou une ecchymose. La douleur et/ou l'anxiété liées à l'aiguille ont entraîné des réponses vasovagales comme pâleur, nausées,

transpiration, vision trouble, battements cardiaques rapides, tête qui tourne et/ou chute temporaire de la tension artérielle provoquant une sensation de vertige ou un évanouissement.

Consultez votre médecin immédiatement si vous avez du mal à avaler, à parler ou à respirer après le traitement.

- Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients ayant déjà présenté des problèmes de déglutition (dysphagie) et de respiration, récemment ou par le passé, ce qui, selon l'avis du médecin, pourrait empêcher l'administration sûre du produit.
- Des doses trop fréquentes ou trop élevées peuvent entraîner la formation d'anticorps. La formation d'anticorps peut inhiber l'action de la toxine botulinique de type A, même pour d'autres usages. Pour éviter cela, il doit y avoir un intervalle d'au moins trois mois entre les doses.
- Dans de très rares cas, une réaction allergique peut se produire après l'injection de toxine botulinique. Les symptômes peuvent comprendre les réactions cutanées telles qu'une urticaire et des démangeaisons, et une peau rouge ou pâle, un gonflement des yeux, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, un pouls faible et rapide, des sensations de vertige, et une respiration sifflante ou une difficulté respiratoire.
- Un affaissement de la paupière peut se produire après le traitement.

Veuillez indiquer à votre médecin si:

- vous avez rencontré des problèmes lors d'injections antérieures de toxine botulinique;
- vous n'observez aucune amélioration significative de vos rides un mois après votre premier traitement;
- vous souffrez de certaines maladies affectant votre système nerveux (telles que la sclérose latérale amyotrophique ou la neuropathie motrice);
- vous présentez une inflammation au niveau du(des) site(s) d'injection proposé(s);
- les muscles devant recevoir l'injection sont faibles ou atrophiés;
- vous présentez un trouble de la coagulation, étant donné que l'injection peut générer un hématome.

Enfants et adolescents

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans.

Autres médicaments et NUCEIVA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

L'utilisation de la toxine botulinique n'est pas recommandée en association avec les antibiotiques du groupe des aminosides ou la spectinomycine, ou d'autres médicaments qui interfèrent avec les impulsions nerveuses du muscle.

Informez votre médecin si vous avez récemment reçu une injection d'un médicament contenant de la toxine botulinique (la substance active de NUCEIVA), car cela pourrait entraîner une augmentation excessive de l'effet de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée au cours de la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Ce médicament n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La faiblesse musculaire, les vertiges et les troubles visuels induits par ce médicament peuvent rendre la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dangereuse. Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines jusqu'à disparition de ces effets.

NUCEIVA contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment utiliser NUCEIVA

Les doses unitaires de NUCEIVA ne peuvent être interchangées avec celles utilisées pour d'autres préparations de toxine botulinique.

Ce médicament doit uniquement être injecté par des médecins dûment qualifiés et expérimentés dans le traitement des rides glabellaires observées lors du froncement maximal des sourcils.

La dose habituelle de NUCEIVA est de 20 unités. Le volume recommandé de 0,1 millilitre (mL) (4 unités) de ce médicament vous sera injecté dans chacun des 5 sites d'injection.

L'amélioration de la sévérité des rides intersourcillères se produit généralement quelques jours après le traitement.

Votre médecin décidera de l'intervalle entre deux traitements.

Comment NUCEIVA est-il injecté

Ce médicament est injecté dans vos muscles (voie intramusculaire), directement dans la zone concernée au-dessus et entre les sourcils.

Une fois reconstitué, NUCEIVA ne doit être utilisé que pour le traitement d'un seul patient au cours d'une séance unique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

De manière générale, les effets indésirables surviennent dans les premiers jours suivant l'injection et sont temporaires. La plupart des effets indésirables sont d'intensité faible à modérée.

Si vous avez des difficultés à respirer, à avaler ou à parler après avoir reçu ce médicament, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous développez une urticaire, un gonflement (y compris un gonflement au niveau du visage ou de la gorge), une respiration sifflante, une sensation de malaise ou un essoufflement, contactez immédiatement votre médecin car il pourrait s'agir de symptômes d'une réaction allergique.

La probabilité de ressentir un effet indésirable est décrite par les catégories suivantes:

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 10)	Céphalées, déséquilibre musculaire donnant lieu à des sourcils relevés ou asymétriques, affaissement de la paupière, hématome au niveau du site d'injection
Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 100)	Trouble sensoriel, gêne au niveau de la tête, sécheresse oculaire, gonflement de la paupière, gonflement de l'œil, contraction musculaire, site d'injection: rougeur, douleur, picotement

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NUCEIVA

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Flacon avant ouverture

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après «EXP».

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NUCEIVA

- La substance active est: 100 unités de toxine botulinique de type A.
- Les autres composants sont l'albumine humaine et le chlorure de sodium.

Comment se présente NUCEIVA et contenu de l'emballage extérieur

NUCEIVA se présente sous la forme d'une poudre blanche pour solution injectable dans un flacon en verre transparent.

Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Evolus Pharma B.V.

Apollolaan 151

1077 AR Amsterdam

Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

LES INFORMATIONS SUIVANTES SONT DESTINEES EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTE:

Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à un autre. Les doses recommandées (exprimées en unités) diffèrent des autres préparations de toxine botulinique.

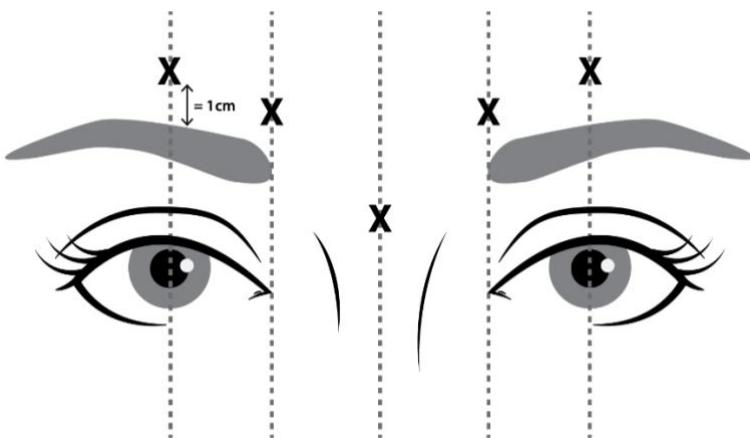
La reconstitution doit être effectuée conformément aux bonnes pratiques cliniques, notamment en ce qui concerne les techniques d'asepsie. NUCEIVA est reconstitué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). 2,5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) sont aspirés dans une seringue pour obtenir une solution injectable reconstituée présentant une concentration de 4 unités/0,1 mL.

Quantité de solvant ajoutée au flacon de 100 unités [solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)]	Dose obtenue (unités pour 0,1 mL)
2,5 mL	4,0 U

La partie centrale du bouchon en caoutchouc doit être nettoyée avec de l'alcool. Injectez lentement le diluant dans le flacon à l'aide d'une aiguille à travers le bouchon de caoutchouc et faites tourner délicatement le flacon en évitant la formation de bulles. Le flacon doit être éliminé si le vide ne permet pas d'aspirer le diluant dans le flacon. Une fois reconstituée, la solution doit être inspectée visuellement avant d'être utilisée afin de vérifier qu'elle est limpide et incolore, sans particules en suspension.

Après reconstitution, NUCEIVA (100 unités/2,5 mL) est injecté au moyen d'une aiguille stérile de 30 gauges. Quatre unités (4 U/0,1 mL) sont administrées dans chacun des 5 sites d'injection (voir Figure 1): 2 injections dans chaque muscle corrugator (au niveau de la partie inférieure médiane et de la partie supérieure médiane du muscle) et 1 injection dans le muscle procérus pour une dose totale de 20 unités.

Figure 1: Points d'injection



Afin de réduire les risques de ptôsis des paupières, les mesures suivantes doivent être prises:

- Évitez toute injection à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure, tout particulièrement chez les patients dotés d'importants complexes musculaires abaisseurs des sourcils.
- Les injections dans la partie supérieure du muscle corrugator doivent être réalisées à une distance d'au moins 1 cm au-dessus du bord supra-orbitaire.
- Veillez à ce que le volume/la dose injecté(e) soit précis(e) et, dans la mesure du possible, réduit(e) au minimum.

Procédure à suivre pour une élimination en toute sécurité des flacons, des seringues et des matériaux utilisés:

Immédiatement après utilisation, et avant élimination, la solution de NUCEIVA reconstituée dans le flacon qui n'a pas été utilisée et/ou la seringue doivent être inactivées à l'aide de 2 mL de solution diluée d'hypochlorite de sodium à 0,5 % ou du chlore à 1 % disponible. Une fois la solution restante inactivée, celle-ci doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Les flacons, les seringues et les matériaux utilisés ne doivent pas être vidés et doivent être jetés dans des conteneurs appropriés avant d'être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

Recommandations en cas d'accident lors de la manipulation de la toxine botulinique:

En cas d'accident lors de la manipulation du produit, qu'il soit à l'état déshydraté ou reconstitué, les mesures appropriées décrites ci-après doivent être prises immédiatement.

- La toxine est très sensible à la chaleur et à certains agents chimiques.
- Tout déversement doit être essuyé: soit à l'aide d'un matériau absorbant imprégné d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans le cas du produit déshydraté, soit à l'aide d'un matériau absorbant sec dans le cas du produit reconstitué.
- Les surfaces contaminées doivent être nettoyées avec un matériau absorbant imprégné d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) puis séchées.
- Si un flacon est cassé, il convient de recueillir soigneusement les morceaux de verre et d'essuyer le produit comme indiqué ci-dessus, en évitant toute coupure de la peau.
- En cas d'éclaboussures, laver à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium, puis rincer abondamment à l'eau.
- En cas d'éclaboussures dans les yeux, rincer abondamment les yeux à l'eau ou à l'aide d'une solution de rinçage oculaire.
- Si l'opérateur se blesse (se coupe ou se pique par exemple), procéder comme ci-dessus et adopter les mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée.

Ces instructions relatives à l'utilisation, à la manipulation et à l'élimination doivent être strictement respectées.