

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NUCEIVA 50 unità polvere per soluzione iniettabile
NUCEIVA 100 unità polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 unità di tossina botulinica di tipo A prodotta da *Clostridium botulinum*.
Ogni flaconcino contiene 100 unità di tossina botulinica di tipo A prodotta da *Clostridium botulinum*.

Dopo la ricostituzione, ogni 0,1 mL di soluzione contiene 4 unità.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NUCEIVA è indicato per il temporaneo miglioramento nei casi di comparsa di rughe verticali da moderate a severe tra le sopracciglia, osservate al massimo corrugamento (rughe glabellari), quando la severità delle rughe facciali sopra citate ha un rilevante impatto psicologico negli adulti al di sotto dei 65 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

NUCEIVA deve essere somministrato esclusivamente da medici con adeguate qualifiche ed esperienza nel trattamento delle rughe glabellari e nell'utilizzo delle attrezzature necessarie.

Posologia

L'iniezione raccomandata per sede muscolare è di 4 U/0,1 mL. Cinque sedi di iniezione (vedere figura 1): 2 iniezioni in ciascun muscolo corrugatore (profilo mediale inferiore e mediale superiore) e 1 iniezione nel muscolo procero per una dose totale di 20 unità.

Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro. Le dosi raccomandate sono diverse da altri preparati a base di tossina botulinica.

In assenza di reazioni avverse durante il trattamento iniziale, può essere eseguito un ulteriore ciclo di trattamento con un intervallo minimo di 3 mesi tra il trattamento iniziale e quello ripetuto.

In caso di esito negativo del trattamento (nessun miglioramento visibile delle rughe glabellari al massimo corrugamento) a distanza di un mese dal primo ciclo di trattamento, si possono prendere in considerazione i seguenti approcci:

- esame delle cause di esito negativo, per es. tecnica di iniezione inadeguata, muscoli iniettati non corretti e formazione di anticorpi neutralizzanti la tossina botulinica;
- rivalutazione dell'adeguatezza del trattamento con tossina botulinica di tipo A.

L'efficacia e la sicurezza delle iniezioni ripetute oltre i 12 mesi non sono state valutate.

Anziani

Vi sono dati clinici limitati su questo medicinale in pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1). Non è raccomandato l'uso di questo medicinale in pazienti di età superiore a 65 anni.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di questo medicinale nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Uso intramuscolare.

Una volta ricostituito, NUCEIVA deve essere usato esclusivamente per trattare un solo paziente, nel corso di una singola seduta.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del prodotto medicinale

Per le istruzioni per l'uso, le precauzioni prima della manipolazione o della somministrazione del prodotto medicinale e la gestione e lo smaltimento dei flaconcini, vedere paragrafo 6.6.

È necessario assicurarsi che questo medicinale non venga iniettato in un vaso sanguigno al momento dell'iniezione nelle rughe verticali tra le sopracciglia osservate al massimo corrugamento (dette anche rughe glabellari) (vedere paragrafo 4.4).

Evitare la manipolazione fisica (come lo sfregamento) della sede di iniezione nell'intervallo temporale immediatamente successivo alla somministrazione.

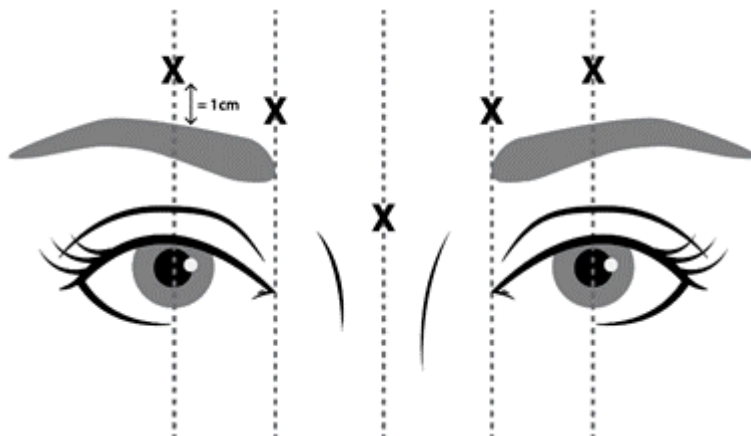
Istruzioni di somministrazione per le rughe glabellari osservate al massimo corrugamento

NUCEIVA ricostituito (50 unità/1,25 mL; 100 unità/2,5 mL) viene iniettato con un ago sterile da 30 gauge.

Al fine di ridurre le complicanze della ptosi palpebrale, è necessario adottare le seguenti misure:

- effettuare due iniezioni in ciascun muscolo corrugatore (profilo mediale inferiore e mediale superiore) e una iniezione nel muscolo procerico per una dose totale di 20 unità;
- evitare l'iniezione in prossimità del muscolo elevatore della palpebra superiore, in particolare nei pazienti con complessi del depressore del sopracciglio più ampi;
- eseguire le iniezioni nel muscolo corrugatore laterale almeno 1 cm al di sopra della cresta ossea sopraorbitale.

Figura 1 Punti di iniezione



4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Disturbi generalizzati dell'attività muscolare (per es. miastenia gravis o Sindrome di Eaton-Lambert).

Infezione o infiammazione nelle sedi di iniezione proposte.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Prima della somministrazione di questo medicinale è necessario conoscere l'anatomia e i punti di repere anatomici in riferimento ai muscoli proceri, corrugatore e del sopracciglio, nonché le strutture vascolari e nervose circostanti la regione glabellare. Occorre evitare l'iniezione in strutture anatomiche vulnerabili, quali nervi e vasi sanguigni.

Dolore localizzato, infiammazione, parestesia, ipoestesia, dolorabilità, tumefazione/edema, eritema, infezione localizzata, sanguinamento e/o lividura sono stati associati all'iniezione. Dolore e/o ansia correlati all'ago hanno portato a risposte vasovagali, tra cui ipotensione sintomatica transitoria e sincope.

Si deve prestare attenzione nel caso in cui il muscolo bersaglio mostri una pronunciata debolezza o atrofia.

È necessario assicurarsi che questo medicinale non venga iniettato in un vaso sanguigno al momento dell'iniezione nelle rughe glabellari osservate al massimo corrugamento (vedere paragrafo 4.2).

Esiste il rischio di ptosi palpebrale dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Si raccomanda cautela se con precedenti iniezioni di tossina botulinica si sono verificate complicazioni.

Disturbi di sanguinamento

È necessario prestare attenzione nel caso in cui questo medicinale venga utilizzato in pazienti con disturbi di sanguinamento, in quanto l'iniezione può comportare lividura.

Diffusione locale e a distanza dell'effetto della tossina

Reazioni avverse possibilmente correlate alla diffusione della tossina a distanza dalla sede di somministrazione sono state segnalate molto raramente con la tossina botulinica (vedere

paragrafo 4.8). Le difficoltà di deglutizione e di respirazione sono gravi e possono provocare la morte. L'iniezione di questo medicinale non è raccomandata in pazienti con un'anamnesi di disfagia e aspirazione.

Ai pazienti o a coloro che li assistono deve essere consigliato di richiedere immediata assistenza sanitaria nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, della parola o della respirazione.

Disturbi neuromuscolari preesistenti

I pazienti con disturbi neuromuscolari non riconosciuti possono essere soggetti a un rischio maggiore di effetti sistemici clinicamente significativi, tra cui disfagia severa e compromissione respiratoria derivanti da dosi tipiche di tossina botulinica di tipo A. In alcuni casi, la disfagia è durata diversi mesi ed è stato necessario l'inserimento di un sondino gastrico per l'alimentazione (vedere paragrafo 4.3).

Inoltre, è necessario procedere con cautela nel caso in cui la tossina botulinica di tipo A venga utilizzata per il trattamento di pazienti con sclerosi laterale amiotrofica o disturbi neuromuscolari periferici.

Reazioni di ipersensibilità

In casi molto rari può verificarsi una reazione anafilattica a seguito di un'iniezione di tossina botulinica. È quindi necessario avere a disposizione epinefrina (adrenalina) o altre misure antianafilattiche.

Formazione di anticorpi

Durante il trattamento con la tossina botulinica possono svilupparsi anticorpi contro la tossina botulinica di tipo A. Alcuni degli anticorpi che si formano risultano neutralizzanti, il che può comportare l'esito negativo del trattamento a base di tossina botulinica di tipo A.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Teoricamente l'effetto della tossina botulinica può essere potenziato da antibiotici aminoglicosidi, spectinomycin o altri medicinali che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare (per es. medicinali bloccanti neuromuscolari).

L'effetto della somministrazione di diversi sierotipi di neurotossine botuliniche contemporaneamente o a diversi mesi di distanza non è noto. Un'eccessiva debolezza neuromuscolare può essere aggravata dalla somministrazione di un'altra tossina botulinica prima della risoluzione degli effetti di una tossina botulinica precedentemente somministrata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati sufficienti relativi all'uso di tossina botulinica di tipo A in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non vi sono informazioni sulla possibilità che la tossina botulinica di tipo A sia escreta nel latte materno umano. Questo medicinale non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di questo medicinale sulla fertilità umana non è noto. Tuttavia, è stato dimostrato che un'altra tossina botulinica di tipo A compromette la fertilità di animali maschi e femmine.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Questo medicinale altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Esiste un potenziale rischio di astenia, debolezza muscolare, capogiro e disturbi visivi che può ripercuotersi sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi che possono verificarsi dopo il trattamento con questo medicinale includono: ptosi palpebrale, una risposta immunitaria, diffusione a distanza della tossina, sviluppo o aggravamento di un disturbo neuromuscolare e reazioni di ipersensibilità. Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento sono cefalea, che si è manifestata nel 9% dei pazienti, e ptosi palpebrale, che si è manifestata nell'1% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Tabella 1 Le reazioni avverse correlate a NUCEIVA sono ordinate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Raro
Disturbi psichiatrici	Depressione	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro, emicrania, disturbo del tono muscolare, disturbo dell'eloquio	Non comune
	Disestesia, fastidio al capo, ipoestesia, parestesia, disturbo sensoriale	Raro
Patologie dell'occhio	Ptosi palpebrale	Comune
	Astenopia, blefarospasmo, ptosi sopraccigliare, edema della palpebra, tumefazione degli occhi, visione offuscata	Non comune
	Diplopia, secchezza oculare, disturbo della sensibilità palpebrale	Raro

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Raro
Patologie vascolari	Rossore	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Cisti del derma, eritema, reazione di fotosensibilità, massa cutanea, tensione cutanea	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Contrazione muscolare, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo	Raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Lividura in sede di applicazione, malattia simil-influenzale, lividura in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione	Comune
	Sede di iniezione: eritema, parestesia in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, dolore, dolorabilità	Raro
Esami diagnostici	Test della pressione intraoculare	Raro
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Contusione	Non comune
	Tumefazione post-procedurale, cefalea procedurale	Raro

Nota: tra i 1 659 soggetti trattati con NUCEIVA si sono verificati eventi rari soltanto in 1 soggetto. Eventi non comuni si sono verificati in 2-7 soggetti.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse correlate all'applicazione

Le reazioni avverse correlate all'applicazione segnalate in seguito alla somministrazione di questo medicinale sono eventi non comuni a livello individuale, comuni se sommati insieme. Includono lividura in sede di applicazione e di iniezione, dolore e tumefazione in sede di iniezione. Tra gli eventi

segnalati che si sono verificati raramente in sede di iniezione vi sono eritema, parestesia, prurito, dolore e dolorabilità.

Effetti indesiderati della classe di sostanze cui appartiene la tossina botulinica di tipo A

Atrofia muscolare

Dopo ripetuti trattamenti botulinici secondari alla paralisi flaccida dei muscoli trattati ci si attende che insorga atrofia muscolare.

Diffusione della tossina

Reazioni avverse possibilmente correlate alla diffusione della tossina a distanza dalla sede di somministrazione (ad es. debolezza muscolare, difficoltà di respirazione, disfagia o stipsi) sono state segnalate molto raramente con la tossina botulinica (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni di ipersensibilità

Molto raramente può verificarsi una reazione anafilattica a seguito di un'iniezione di tossina botulinica. È quindi necessario avere a disposizione epinefrina (adrenalina) o altre misure antianafilattiche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

Segni di sovradosaggio possono non essere evidenti immediatamente dopo l'iniezione. In caso di iniezione o ingestione accidentale, il paziente deve essere monitorato dal punto di vista medico per diversi giorni al fine di rilevare segni e sintomi di debolezza generale o paralisi muscolare. È necessario prendere in considerazione il ricovero in ospedale per i pazienti che presentano sintomi di avvelenamento da tossina botulinica di tipo A (debolezza generalizzata, ptosi, diplopia, disturbi della deglutizione e della parola o paresi dei muscoli respiratori).

Una somministrazione troppo frequente o eccessiva può aumentare il rischio di formazione di anticorpi, che può determinare l'esito negativo del trattamento.

Il sovradosaggio di questo medicinale dipende dalla dose, dalla sede di iniezione e dalle proprietà del tessuto sottostante. Non sono stati osservati casi di tossicità sistemica derivanti da un'iniezione accidentale di tossina botulinica di tipo A. Dosi eccessive possono generare una paralisi neuromuscolare locale o a distanza generalizzata e profonda. Non sono stati segnalati casi di ingestione di tossina botulinica di tipo A.

Gestione del sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato dal punto di vista medico per rilevare sintomi di eccessiva debolezza muscolare o paralisi muscolare. Se necessario, deve essere avviato il trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassanti, altri miorilassanti, agenti ad azione periferica, codice ATC: M03AX01.

Meccanismo d'azione

La tossina botulinica di tipo A blocca il rilascio periferico di acetilcolina a livello delle terminazioni nervose colinergiche presinaptiche interrompendo la liberazione di SNAP-25, una proteina fondamentale per la ritenzione e il rilascio efficaci di acetilcolina da vescicole situate all'interno delle terminazioni nervose, determinando quindi la denervazione del muscolo e una paralisi flaccida.

A seguito dell'iniezione, si stabilisce un iniziale legame rapido ad alta affinità della tossina a specifici recettori presenti sulla superficie cellulare, cui fa seguito il trasferimento della tossina attraverso la membrana plasmatica mediante endocitosi mediata da recettore. Infine, la tossina viene rilasciata nel citosol con progressiva inibizione del rilascio di acetilcolina. I segni clinici si manifestano in 2-3 giorni, con un effetto massimo osservato nell'arco di 4 settimane dall'iniezione.

Il recupero dopo l'iniezione intramuscolare avviene normalmente nell'arco di 12 settimane dall'iniezione, in quanto le terminazioni nervose si rigenerano e si ricollegano con le placche terminali.

Efficacia e sicurezza clinica

Rughe glabellari

Nello studio clinico europeo-canadese sono stati inseriti 540 pazienti con rughe glabellari da moderate a severe osservate al massimo corrugamento, per i quali tali rughe glabellari avevano un importante impatto psicologico (su umore, ansia e/o sintomi depressivi).

Le iniezioni di NUCEIVA hanno ridotto in modo significativo la severità delle rughe glabellari di 1 punto o più, al massimo corrugamento, fino a 139 giorni, come rilevato dalla valutazione della gravità delle rughe glabellari al massimo corrugamento effettuata dallo sperimentatore.

Tabella 2 Endpoint primario di efficacia: punteggio sulla *Glabellar Line Scale* (classificazione delle rughe glabellari) pari a 0 (assente) o 1 (lieve) al giorno 30 secondo la valutazione dello sperimentatore alla massima contrazione, popolazione PP

Soggetti responder per l'endpoint primario di efficacia	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Differenza assoluta		
				BOTOX vs. Placebo	NUCEIVA vs. Placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Numero	2/48	202/244	205/235			
Percentuale	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)
Valore P				< 0,001	< 0,001	

Glabellar Line Scale (GLS); 0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = severo

Due giorni dopo l'iniezione, il 12,2 % (6/49) dei pazienti trattati con placebo, il 57,0 % (139/244) dei pazienti trattati con Botox e il 54,2 % (130/240) dei pazienti trattati con NUCEIVA sono stati ritenuti responder al trattamento dagli sperimentatori (gravità assente o lieve al massimo corrugamento).

Tabella 3 Endpoint esplorativo di efficacia: punteggio sulla *Glabella Line Scale* (classificazione delle rughe glabellari) pari a 0 (assente) o 1 (lieve) al giorno 30 secondo la valutazione dello sperimentatore alla massima contrazione per i soggetti trattati con NUCEIVA, secondo il punteggio GLS al basale alla massima contrazione, popolazione ITT

Punteggio GLS al basale alla massima contrazione	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 al giorno 30 alla massima contrazione	GLS = 1 al giorno 30 alla massima contrazione
2 (moderato)		
Numero	35/62	25/62
Percentuale	56,5 %	40,3 %
3 (severo)		
Numero	41/179	108/179
Percentuale	22,9 %	60,3 %

Glabella Line Scale (GLS); 0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = severo I denominatori si basano sul numero di soggetti con la gravità specificata al basale alla massima contrazione che presentavano, sia al basale sia al giorno 30, punteggi GLS alla massima contrazione secondo la valutazione dello sperimentatore

Tabella 4 Endpoint esplorativo di efficacia: punteggio sulla *Glabella Line Scale* (classificazione delle rughe glabellari) pari a 0 (assente) o 1 (lieve) al giorno 30 secondo la valutazione dello sperimentatore alla massima contrazione per i soggetti trattati con NUCEIVA, secondo le categorie GLS al basale a riposo, popolazione ITT

Categoria GLS al basale a riposo	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 al giorno 30 alla massima contrazione	GLS = 1 al giorno 30 alla massima contrazione
≤ 1 (ovvero assente o lieve)		
Numero	61/103	40/103
Percentuale	59,2 %	38,8 %
> 1 (ovvero moderato o severo)		
Numero	15/138	93/138
Percentuale	10,9 %	67,4 %

Glabella Line Scale (GLS); 0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = severo I denominatori si basano sul numero di soggetti con la gravità specificata al basale a riposo che presentavano anche, sia al basale sia al giorno 30, punteggi GLS alla massima contrazione secondo la valutazione dello sperimentatore

Le iniezioni di NUCEIVA hanno anche ridotto la gravità delle rughe glabellari a riposo, un endpoint esplorativo.

Tabella 5 Endpoint esplorativo di efficacia: punteggio sulla *Glabellar Line Scale* (classificazione delle rughe glabellari) $\geq$ di 2 punti migliore al giorno 30 secondo la valutazione a riposo dello sperimentatore, popolazione PP

Soggetti responder per l'endpoint esplorativo di efficacia	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Differenza assoluta		
				BOTOX vs. Placebo	NUCEIVA vs. Placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Numero	0/27	36/149	32/133			
Percentuale	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)
Valore P				0,003	0,003	0,984

Vi sono dati clinici di fase 3 limitati su NUCEIVA in pazienti di età superiore ai 65 anni.

La durata della risposta nello studio di fase 3 è stata di 139 giorni, sulla base di un miglioramento pari a 1 punto GLS.

Un totale di 922 pazienti ha partecipato a due studi non controllati in aperto della durata di 1 anno, nel cui corso il paziente in media è stato sottoposto a 3 trattamenti.

All'inizio dello studio è stato confermato l'impatto psicologico delle rughe glabellarie e, sebbene non potesse essere dimostrato alcun effetto benefico sul benessere psicologico, sono stati registrati effetti significativi sui risultati riportati dai pazienti rispetto al placebo. Inoltre, gli effetti di NUCEIVA sul benessere psicologico e i risultati riportati dai pazienti erano paragonabili a BOTOX, il controllo attivo utilizzato nello studio principale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono state rilevate tracce di questo medicinale nel sangue periferico in seguito a iniezione intramuscolare alla dose raccomandata.

Non sono stati eseguiti studi di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione (ADME) sul principio attivo a causa della natura di questo prodotto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta e a dosi ripetute.

Tossicità riproduttiva

Il potenziale impatto di questo medicinale sulla fertilità non è stato studiato negli animali. Nelle femmine di ratto gravide, iniezioni intramuscolari giornaliere di 0,5, 1 o 4 unità/kg durante il periodo di organogenesi (dal giorno 6 al giorno 16 della gestazione) non hanno prodotto effetti tossicologici significativi correlati al prodotto sperimentale sulle madri e sullo sviluppo embrionofetale. Gli effetti sullo sviluppo peri-/postnatale non sono stati valutati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana
Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

50 unità
30 mesi

100 unità
30 mesi

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore a 2 °C-8 °C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'impiego sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (vetro di tipo I) dotato di tappo (gomma clorobutilica) e sigillo (alluminio).

Nuceiva 100 U:
Confezione singola.

Nuceiva 50 U:
Confezione singola.
Confezione multipla contenente 4 flaconcini (4 x 1).
Confezione multipla contenente 10 flaconcini (10 x 1).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione deve essere effettuata secondo i principi della tecnica asettica. Questo medicinale viene ricostituito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). Come da tabella di diluizione sottostante, la quantità di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) viene prelevata in una siringa per ottenere una soluzione ricostituita ad una concentrazione di 4 unità/0,1 mL.

	Flaconcino da 50 unità	Flaconcino da 100 unità
Quantità di solvente aggiunto [soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %)]	1,25 mL	2,5 mL
Dose risultante (Unità per 0,1 mL)	4 unità	4 unità

La parte centrale del tappo in gomma deve essere pulita con alcool.

La soluzione viene preparata iniettando lentamente il solvente nel flaconcino con un ago attraverso il tappo in gomma e ruotando delicatamente il flaconcino, evitando la formazione di bolle. Il flaconcino deve essere eliminato se il vuoto non aspira il solvente all'interno del flaconcino stesso. Una volta ricostituita, la soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Utilizzare esclusivamente soluzioni limpide, incolore e prive di particelle.

Procedura da seguire per uno smaltimento sicuro di flaconcini, siringhe e materiali utilizzati

Immediatamente dopo l'uso e prima dello smaltimento, la soluzione di NUCEIVA ricostituita non utilizzata nel flaconcino e/o nella siringa deve essere inattivata, con 2 mL di soluzione diluita di sodio ipoclorito 0,5 % o 1 % (soluzione di candeggina) e deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente.

I flaconcini, le siringhe e i materiali utilizzati non devono essere svuotati e vanno eliminati in appositi contenitori e smaltiti come rifiuti sanitari pericolosi a rischio biologico in conformità alla normativa locale vigente.

Raccomandazioni in caso di incidente durante la manipolazione della tossina botulinica

In caso di incidente durante la manipolazione del prodotto, sia in stato essiccato sottovuoto o ricostituito, devono essere immediatamente adottate le misure adeguate descritte di seguito.

- La tossina è molto sensibile al calore e ad alcuni agenti chimici.
- Eventuali perdite devono essere eliminate: utilizzare un materiale assorbente imbevuto in una soluzione di sodio ipoclorito (soluzione di candeggina) nel caso di prodotto essiccato sottovuoto o un materiale assorbente asciutto nel caso di prodotto ricostituito.
- Le superfici contaminate devono essere pulite con un materiale assorbente imbevuto in una soluzione di sodio ipoclorito (soluzione di candeggina) e quindi asciugate.
- In caso di rottura di un flaconcino, raccogliere accuratamente i pezzi di vetro ed eliminare il prodotto come sopra indicato, evitando tagli sulla pelle.
- In caso di schizzi sulla pelle, lavare con una soluzione di ipoclorito di sodio e sciacquare accuratamente con acqua abbondante.
- In caso di schizzi negli occhi, sciacquare accuratamente gli occhi con acqua abbondante o con una soluzione per il lavaggio oculare.

Se la persona che pratica l'iniezione si ferisce (si taglia, si punge), procedere come sopra e adottare le adeguate misure mediche.

Le presenti istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento devono essere rigorosamente seguite.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 settembre 2019
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Daewoong Pharmaceutical Co. Limited

35-14 Jeyakgongdan 4-gil

Hyangnam-eup

Hwaseong-si

Gyeonggi-do

18623

REPUBBLICA DI COREA

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Evolus Pharma B.V.

Apollolaan 151

1077 AR Amsterdam

PAESI BASSI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE/50 unità****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NUCEIVA 50 unità polvere per soluzione iniettabile
tossina botulinica di tipo A

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 50 unità di tossina botulinica di tipo A
Dopo la ricostituzione, ogni 0,1 mL di soluzione contiene 4 unità
Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina umana, sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare
Monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1364/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE/50 unità – Scatola esterna delle confezioni multiple (con Bluebox)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NUCEIVA 50 unità polvere per soluzione iniettabile
tossina botulinica di tipo A

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 50 unità di tossina botulinica di tipo A
Dopo la ricostituzione, ogni 0,1 mL di soluzione contiene 4 unità
Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina umana, sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
Confezione multipla: 4 (4 x 1) flaconcini
Confezione multipla: 10 (10 x 1) flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare
Monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE/50 unità – Scatola intermedia delle confezioni multiple (senza Bluebox)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NUCEIVA 50 unità polvere per soluzione iniettabile
tossina botulinica di tipo A

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 50 unità di tossina botulinica di tipo A
Dopo la ricostituzione, ogni 0,1 mL di soluzione contiene 4 unità
Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina umana, sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.
1 flaconcino. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare
Monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO/50 unità

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

NUCEIVA 50 unità polvere per soluzione iniettabile
tossina botulinica di tipo A
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 unità

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE/100 unità****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NUCEIVA 100 unità polvere per soluzione iniettabile
tossina botulinica di tipo A

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 unità di tossina botulinica di tipo A
Dopo la ricostituzione, ogni 0,1 mL di soluzione contiene 4 unità
Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina umana, sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare
Monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1364/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO/100 unità

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

NUCEIVA 100 unità polvere per soluzione iniettabile
tossina botulinica di tipo A
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 unità

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

NUCEIVA 50 unità polvere per soluzione iniettabile tossina botulinica di tipo A

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è NUCEIVA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NUCEIVA
3. Come usare NUCEIVA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NUCEIVA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è NUCEIVA e a cosa serve

NUCEIVA contiene il principio attivo tossina botulinica di tipo A.

Impedisce ai muscoli di contrarsi, portando a una paralisi temporanea. Agisce bloccando gli impulsi nervosi ai muscoli in cui è stato iniettato.

NUCEIVA viene utilizzato per il miglioramento temporaneo nei casi di comparsa di rughe verticali tra le sopracciglia. È utilizzato negli adulti di età inferiore a 65 anni in cui tali rughe facciali abbiano un importante impatto psicologico.

2. Cosa deve sapere prima di usare NUCEIVA

Non usi NUCEIVA

- se è allergico alla tossina botulinica di tipo A o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se presenta miastenia gravis o sindrome di Eaton-Lambert (malattie croniche che colpiscono i muscoli);
- se presenta infezione o infiammazione nelle sedi di iniezione proposte tra le sopracciglia e sopra le sopracciglia (come illustrato nella Figura 1).

Avvertenze e precauzioni

Gli effetti indesiderati eventualmente correlati alla diffusione della tossina botulinica dalla sede di iniezione (ad es. debolezza muscolare, difficoltà nella deglutizione o introduzione di cibo o liquidi nelle vie respiratorie) possono verificarsi molto raramente. I pazienti cui vengono somministrate le dosi raccomandate possono manifestare una debolezza muscolare eccessiva.

L'iniezione è risultata associata a dolore localizzato, infiammazione/gonfiore, sensibilità alterata (parestesia), sensibilità ridotta (ipoestesia), dolorabilità, eruzione cutanea (eritema), infezione localizzata, sanguinamento e/o lividi. Il dolore e/o l'ansia correlati all'ago hanno determinato risposte vasovagali quali pallore, nausea, sudorazione, visione offuscata, battito cardiaco accelerato, stordimento mentale e/o un calo temporaneo della pressione sanguigna causa di capogiri o svenimento.

Si rivolga immediatamente al medico se dopo il trattamento le risulta difficile deglutire, parlare o respirare.

- Questo medicinale non è raccomandato nei pazienti che, recentemente o in passato, hanno avuto problemi di deglutizione (disfagia) e respirazione che secondo il parere del medico, precluderebbero la somministrazione sicura del prodotto.
- Una somministrazione troppo frequente o eccessiva può determinare la formazione di anticorpi, che può impedire alla tossina botulinica di tipo A di agire anche per altri usi.
- Molto raramente può verificarsi una reazione allergica in seguito all'iniezione di tossina botulinica. I sintomi possono includere reazioni cutanee, tra cui orticaria e prurito e pelle arrossata o pallida, gonfiore degli occhi, delle labbra, della bocca o della gola, un polso debole e accelerato, capogiri e respiro sibilante o affannoso.
- Dopo il trattamento può verificarsi un abbassamento della palpebra.

Informi il medico se:

- ha avuto problemi con precedenti iniezioni di tossina botulinica;
- non riscontra alcun miglioramento significativo delle rughe a un mese di distanza dal primo ciclo di trattamento;
- è affetto da determinate malattie del sistema nervoso (quali la sclerosi laterale amiotrofica o la neuropatia motoria);
- presenta infiammazione nella(e) sede(i) di iniezione proposta(e);
- i muscoli da iniettare sono deboli o atrofizzati;
- è affetto da un disturbo di sanguinamento, poiché l'iniezione può indurre lividi.

Bambini e adolescenti

L'uso di questo medicinale non è raccomandato in soggetti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e NUCEIVA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'uso della tossina botulinica non è raccomandato in associazione ad antibiotici aminoglicosidici, spectinomycin o altri medicinali che interferiscono con gli impulsi nervosi al muscolo.

Informi il medico se le è stato recentemente iniettato un medicinale contenente tossina botulinica (il principio attivo di NUCEIVA), poiché questo può aumentare eccessivamente l'effetto di questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Debolezza muscolare, capogiro e disturbi visivi causati da questo medicinale possono rendere pericolosi la guida e l'utilizzo di macchinari. Non guidare o utilizzare macchinari finché tali effetti non siano scomparsi.

NUCEIVA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come usare NUCEIVA

Le dosi unitarie di NUCEIVA non sono intercambiabili con quelle utilizzate per altri preparati a base di tossina botulinica.

Questo medicinale deve essere iniettato esclusivamente da medici con adeguate qualifiche ed esperienza nel trattamento delle rughe glabellari al massimo livello di increspamento della fronte.

La dose abituale di NUCEIVA è di 20 unità. Verrà iniettato il volume raccomandato di 0,1 millilitri (mL) (4 unità) di questo medicinale in ciascuna delle 5 sedi di iniezione.

Il miglioramento della gravità delle rughe tra le sopracciglia avviene generalmente entro pochi giorni dal trattamento.

L'intervallo tra i trattamenti verrà deciso dal medico.

Come viene iniettato NUCEIVA

Questo medicinale viene iniettato nei muscoli (per via intramuscolare), direttamente nella zona interessata sopra e tra le sopracciglia.

Una volta ricostituito, NUCEIVA deve essere usato esclusivamente per trattare un solo paziente, nel corso di una singola seduta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale consulti il medico o il farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In generale, gli effetti indesiderati si verificano nei primi giorni successivi all'iniezione e sono temporanei. La maggior parte degli effetti indesiderati è di gravità da lieve a moderata.

In caso di difficoltà a respirare, deglutire o parlare dopo la somministrazione di questo medicinale, contatti immediatamente il medico.

In caso di orticaria, gonfiore, compreso quello del viso o della gola, respiro sibilante, sensazione di svenimento e respiro corto, contatti immediatamente il medico, perché possono essere sintomi di una reazione allergica.

La possibilità di manifestare un effetto indesiderato è descritta dalle seguenti categorie:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)	Mal di testa, squilibrio muscolare con conseguente innalzamento o asimmetria delle sopracciglia, abbassamento delle palpebre, lividi nella sede di iniezione
---	--

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)	Disturbo sensoriale, fastidio al capo, occhi secchi, palpebre gonfie, occhi gonfi, contrazioni muscolari, sede di iniezione: arrossamento, dolore, formicolio
--	---

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NUCEIVA

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Flaconcino integro

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sulla scatola dopo Scad.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NUCEIVA

- Il principio attivo è: 50 unità di tossina botulinica di tipo A.
- Gli eccipienti sono albumina umana e sodio cloruro.

Descrizione dell'aspetto di NUCEIVA e contenuto della confezione

NUCEIVA si presenta sotto forma di polvere bianca per soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro trasparente.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino oppure 4 flaconcini (4 x 1) oppure 10 flaconcini (10 x 1).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare e produttore dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

LE INFORMAZIONI SEGUENTI SONO DESTINATE ESCLUSIVAMENTE AGLI OPERATORI SANITARI:

Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro. Le dosi raccomandate in unità sono diverse da altri preparati a base di tossina botulinica.

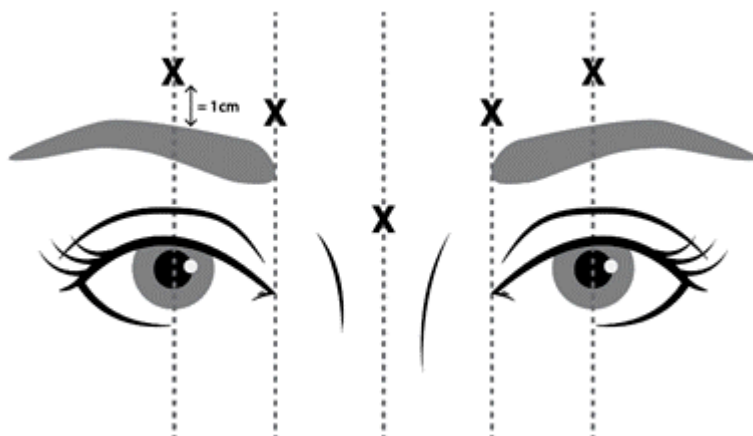
La ricostituzione deve essere eseguita secondo la buona pratica clinica, in particolare per quanto riguarda la tecnica asettica. NUCEIVA viene ricostituito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). Vengono prelevati in una siringa 1,25 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per ottenere una soluzione iniettabile ricostituita ad una concentrazione di 4 unità/0,1 mL.

Quantità di solvente aggiunto a un flaconcino da 50 unità [soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %)]	Dose risultante (Unità per 0,1 mL)
1,25 mL	4,0 U

La parte centrale del tappo in gomma deve essere pulita con alcool. Iniettare lentamente il diluente nel flaconcino con un ago attraverso il tappo in gomma e ruotare delicatamente il flaconcino, evitando la formazione di bolle. Il flaconcino deve essere eliminato se il vuoto non aspira il diluente all'interno del flaconcino stesso. Una volta ricostituita, la soluzione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso per verificare che risulti limpida, incolore e priva di particolato.

NUCEIVA ricostituito (50 unità/1,25 mL) viene iniettato con un ago sterile da 30 gauge. Vengono somministrate quattro unità (4 U/0,1 mL) in ciascuna delle 5 sedi di iniezione (vedere figura 1): 2 iniezioni in ciascun muscolo corrugatore (profilo mediale inferiore e mediale superiore) e 1 iniezione nel muscolo procero per una dose totale di 20 unità.

Figura 1 Punti di iniezione



Al fine di ridurre le complicanze della ptosi palpebrale, è necessario adottare le seguenti misure:

- evitare l'iniezione in prossimità del muscolo elevatore della palpebra superiore, in particolare nei pazienti con complessi del depressore del sopracciglio più ampi;
- eseguire le iniezioni nel muscolo corrugatore laterale almeno 1 cm sopra la cresta ossea supraorbitale;
- assicurarsi che il volume/la dose iniettato/a sia accurato/a e, ove possibile, mantenuto/a al minimo.

Procedura da seguire per uno smaltimento sicuro di flaconcini, siringhe e materiali utilizzati

Immediatamente dopo l'uso, la soluzione iniettabile di NUCEIVA ricostituita non utilizzata rimasta nel flaconcino e/o nella siringa deve essere inattivata, prima dello smaltimento, con 2 mL di soluzione diluita di sodio ipoclorito 0,5 % o 1 %. A seguito dell'inattivazione, smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

I flaconcini, le siringhe e i materiali utilizzati non devono essere svuotati e vanno eliminati in appositi contenitori e smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Raccomandazioni in caso di incidente durante la manipolazione della tossina botulinica

In caso di incidente durante la manipolazione del prodotto, sia in stato essiccato sottovuoto o ricostituito, devono essere immediatamente adottate le misure adeguate descritte di seguito.

- La tossina è molto sensibile al calore e ad alcuni agenti chimici.
- Eventuali perdite devono essere eliminate: utilizzare un materiale assorbente imbevuto in una soluzione di sodio ipoclorito (soluzione di candeggina) nel caso di prodotto essiccato sottovuoto o un materiale assorbente asciutto nel caso di prodotto ricostituito.
- Le superfici contaminate devono essere pulite con un materiale assorbente imbevuto in una soluzione di sodio ipoclorito (soluzione di candeggina) e quindi asciugate.
- In caso di rottura di un flaconcino, raccogliere accuratamente i pezzi di vetro e asciugare il prodotto come sopra indicato, evitando tagli sulla pelle.
- In caso di schizzi, lavare con una soluzione di ipoclorito di sodio e sciacquare accuratamente con acqua abbondante.
- In caso di schizzi negli occhi, sciacquare accuratamente gli occhi con acqua abbondante o con una soluzione per il lavaggio oculare.
- Se la persona che pratica l'iniezione si ferisce (si taglia, si punge), procedere come sopra e adottare le adeguate misure mediche, in funzione della dose iniettata.

Le presenti istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento devono essere rigorosamente seguite.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

NUCEIVA 100 unità polvere per soluzione iniettabile
tossina botulinica di tipo A

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è NUCEIVA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NUCEIVA
3. Come usare NUCEIVA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NUCEIVA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è NUCEIVA e a cosa serve

NUCEIVA contiene il principio attivo tossina botulinica di tipo A. Impedisce ai muscoli di contrarsi, portando a una paralisi temporanea. Agisce bloccando gli impulsi nervosi ai muscoli in cui è stato iniettato.

NUCEIVA viene utilizzato per il miglioramento temporaneo nei casi di comparsa di rughe verticali tra le sopracciglia. È utilizzato negli adulti di età inferiore a 65 anni in cui tali rughe facciali abbiano un importante impatto psicologico.

2. Cosa deve sapere prima di usare NUCEIVA

Non usi NUCEIVA

- se è allergico alla tossina botulinica di tipo A o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se presenta miastenia gravis o sindrome di Eaton-Lambert (malattie croniche che colpiscono i muscoli);
- se presenta infezione o infiammazione nelle sedi di iniezione proposte tra le sopracciglia e sopra le sopracciglia (come illustrato nella Figura 1).

Avvertenze e precauzioni

Gli effetti indesiderati eventualmente correlati alla diffusione della tossina botulinica dalla sede di iniezione (ad es. debolezza muscolare, difficoltà nella deglutizione o introduzione di cibo o liquidi nelle vie respiratorie) possono verificarsi molto raramente. I pazienti cui vengono somministrate le dosi raccomandate possono manifestare una debolezza muscolare eccessiva.

L'iniezione è risultata associata a dolore localizzato, infiammazione/gonfiore, sensibilità alterata (parestesia), sensibilità ridotta (ipoestesia), dolorabilità, eruzione cutanea (eritema), infezione localizzata, sanguinamento e/o lividi. Il dolore e/o l'ansia correlati all'ago hanno determinato risposte vasovagali quali pallore, nausea, sudorazione, visione offuscata, battito cardiaco accelerato, stordimento mentale e/o un calo temporaneo della pressione sanguigna causa di capogiri o svenimento.

Si rivolga immediatamente al medico se dopo il trattamento le risulta difficile deglutire, parlare o respirare.

- Questo medicinale non è raccomandato nei pazienti che, recentemente o in passato, hanno avuto problemi di deglutizione (disfagia) e respirazione che secondo il parere del medico, precluderebbero la somministrazione sicura del prodotto.
- Una somministrazione troppo frequente o eccessiva può determinare la formazione di anticorpi, che può impedire alla tossina botulinica di tipo A di agire anche per altri usi. Per evitare che ciò avvenga, è necessario attendere almeno tre mesi tra una dose e l'altra.
- Molto raramente può verificarsi una reazione allergica in seguito all'iniezione di tossina botulinica. I sintomi possono includere reazioni cutanee, tra cui orticaria e prurito e pelle arrossata o pallida, gonfiore degli occhi, delle labbra, della bocca o della gola, un polso debole e accelerato, capogiri e respiro sibilante o affannoso.
- Dopo il trattamento può verificarsi un abbassamento della palpebra.

Informi il medico se:

- ha avuto problemi con precedenti iniezioni di tossina botulinica;
- non riscontra alcun miglioramento significativo delle rughe a un mese di distanza dal primo ciclo di trattamento;
- è affetto da determinate malattie del sistema nervoso (quali la sclerosi laterale amiotrofica o la neuropatia motoria);
- presenta infiammazione nella(e) sede(i) di iniezione proposta(e);
- i muscoli da iniettare sono deboli o atrofizzati;
- è affetto da un disturbo di sanguinamento, poiché l'iniezione può indurre lividi.

Bambini e adolescenti

L'uso di questo medicinale non è raccomandato in soggetti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e NUCEIVA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'uso della tossina botulinica non è raccomandato in associazione ad antibiotici aminoglicosidici, spectinomycin o altri medicinali che interferiscono con gli impulsi nervosi al muscolo.

Informi il medico se le è stato recentemente iniettato un medicinale contenente tossina botulinica (il principio attivo di NUCEIVA), poiché questo può aumentare eccessivamente l'effetto di questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Debolezza muscolare, capogiro e disturbi visivi causati da questo medicinale possono rendere pericolosa la guida e l'utilizzo di macchinari. Non guidare o utilizzare macchinari finché tali effetti non siano scomparsi.

NUCEIVA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero essenzialmente “privo di sodio”.

3. Come usare NUCEIVA

Le dosi unitarie di NUCEIVA non sono intercambiabili con quelle utilizzate per altri preparati a base di tossina botulinica.

Questo medicinale deve essere iniettato esclusivamente da medici con adeguate qualifiche ed esperienza nel trattamento delle rughe glabellari al massimo livello di increspamento della fronte.

La dose abituale di NUCEIVA è di 20 unità. Verrà iniettato il volume raccomandato di 0,1 millilitri (mL) (4 unità) di questo medicinale in ciascuna delle 5 sedi di iniezione. Il miglioramento della gravità delle rughe tra le sopracciglia avviene generalmente entro pochi giorni dal trattamento.

L'intervallo tra i trattamenti verrà deciso dal medico.

Come viene iniettato NUCEIVA

Questo medicinale viene iniettato nei muscoli (per via intramuscolare), direttamente nella zona interessata sopra e tra le sopracciglia.

Una volta ricostituito, NUCEIVA deve essere usato esclusivamente per trattare un solo paziente, nel corso di una singola seduta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale consulti il medico o il farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In generale, gli effetti indesiderati si verificano nei primi giorni successivi all'iniezione e sono temporanei. La maggior parte degli effetti indesiderati è di gravità da lieve a moderata.

In caso di difficoltà a respirare, deglutire o parlare dopo la somministrazione di questo medicinale, contatti immediatamente il medico.

In caso di orticaria, gonfiore, compreso quello del viso o della gola, respiro sibilante, sensazione di svenimento e respiro corto, contatti immediatamente il medico, perché possono essere sintomi di una reazione allergica.

La possibilità di manifestare un effetto indesiderato è descritta dalle seguenti categorie:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)	Mal di testa, squilibrio muscolare con conseguente innalzamento o asimmetria delle sopracciglia, abbassamento delle palpebre, lividi nella sede di iniezione
---	--

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)	Disturbo sensoriale, fastidio al capo, occhi secchi, palpebre gonfie, occhi gonfi, contrazioni muscolari, sede di iniezione: arrossamento, dolore, formicolio
--	---

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NUCEIVA

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Flaconcino integro

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sulla scatola dopo Scad.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NUCEIVA

- Il principio attivo è: 100 unità di tossina botulinica di tipo A.
- Gli eccipienti sono albumina umana e sodio cloruro.

Descrizione dell'aspetto di NUCEIVA e contenuto della confezione

NUCEIVA si presenta sotto forma di polvere bianca per soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro trasparente.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare e produttore dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

LE INFORMAZIONI SEGUENTI SONO DESTINATE ESCLUSIVAMENTE AGLI OPERATORI SANITARI:

Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro. Le dosi raccomandate in unità sono diverse da altri preparati a base di tossina botulinica.

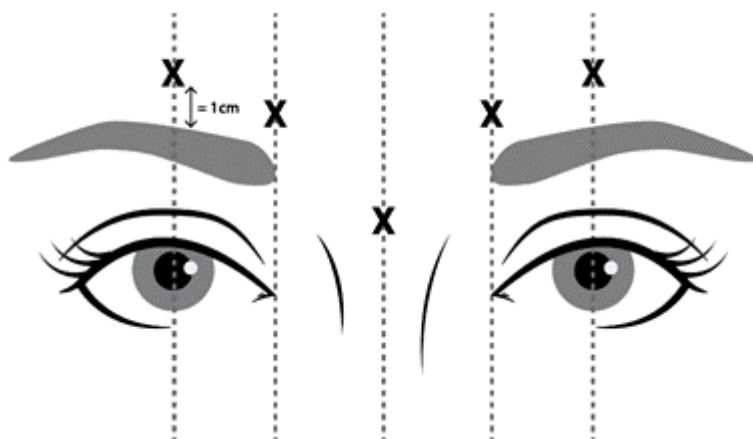
La ricostituzione deve essere eseguita secondo la buona pratica clinica, in particolare per quanto riguarda la tecnica asettica. NUCEIVA viene ricostituito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). Vengono prelevati in una siringa 2,5 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per ottenere una soluzione iniettabile ricostituita ad una concentrazione di 4 unità/0,1 mL.

Quantità di solvente aggiunto a un flaconcino da 100 unità [soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %)]	Dose risultante (Unità per 0,1 mL)
2,5 mL	4,0 U

La parte centrale del tappo in gomma deve essere pulita con alcool. Iniettare lentamente il diluente nel flaconcino con un ago attraverso il tappo in gomma e ruotare delicatamente il flaconcino, evitando la formazione di bolle. Il flaconcino deve essere eliminato se il vuoto non aspira il diluente all'interno del flaconcino stesso. Una volta ricostituita, la soluzione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso per verificare che risulti limpida, incolore e priva di particolato.

NUCEIVA ricostituito (100 unità/2,5 mL) viene iniettato con un ago sterile da 30 gauge. Vengono somministrate quattro unità (4 U/0,1 mL) in ciascuna delle 5 sedi di iniezione (vedere figura 1): 2 iniezioni in ciascun muscolo corrugatore (profilo mediale inferiore e mediale superiore) e 1 iniezione nel muscolo procero per una dose totale di 20 unità.

Figura 1 Punti di iniezione



Al fine di ridurre le complicanze della ptosi palpebrale, è necessario adottare le seguenti misure:

- evitare l'iniezione in prossimità del muscolo elevatore della palpebra superiore, in particolare nei pazienti con complessi del depressore del sopracciglio più ampi;
- eseguire le iniezioni nel muscolo corrugatore laterale almeno 1 cm sopra la cresta ossea sopraorbitale;
- assicurarsi che il volume/la dose iniettato/a sia accurato/a e, ove possibile, mantenuto/a al minimo.

Procedura da seguire per uno smaltimento sicuro di flaconcini, siringhe e materiali utilizzati

Immediatamente dopo l'uso, la soluzione iniettabile di NUCEIVA ricostituita non utilizzata rimasta nel flaconcino e/o nella siringa deve essere inattivata, prima dello smaltimento, con 2 mL di soluzione diluita di sodio ipoclorito 0,5 % o 1 %. A seguito dell'inattivazione, smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

I flaconcini, le siringhe e i materiali utilizzati non devono essere svuotati e vanno eliminati in appositi contenitori e smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Raccomandazioni in caso di incidente durante la manipolazione della tossina botulinica

In caso di incidente durante la manipolazione del prodotto, sia in stato essiccato sottovuoto o ricostituito, devono essere immediatamente adottate le misure adeguate descritte di seguito.

- La tossina è molto sensibile al calore e ad alcuni agenti chimici.
- Eventuali perdite devono essere eliminate: utilizzare un materiale assorbente imbevuto in una soluzione di sodio ipoclorito (soluzione di candeggina) nel caso di prodotto essiccato sottovuoto o un materiale assorbente asciutto nel caso di prodotto ricostituito.
- Le superfici contaminate devono essere pulite con un materiale assorbente imbevuto in una soluzione di sodio ipoclorito (soluzione di candeggina) e quindi asciugate.
- In caso di rottura di un flaconcino, raccogliere accuratamente i pezzi di vetro e asciugare il prodotto come sopra indicato, evitando tagli sulla pelle.
- In caso di schizzi, lavare con una soluzione di ipoclorito di sodio e sciacquare accuratamente con acqua abbondante.
- In caso di schizzi negli occhi, sciacquare accuratamente gli occhi con acqua abbondante o con una soluzione per il lavaggio oculare.
- Se la persona che pratica l'iniezione si ferisce (si taglia, si punge), procedere come sopra e adottare le adeguate misure mediche, in funzione della dose iniettata.

Le presenti istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento devono essere rigorosamente seguite.