

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NUCEIVA 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
NUCEIVA 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 50 enheter botulinumtoksin type A fremstilt av *Clostridium botulinum*.
Hvert hetteglass inneholder 100 enheter botulinumtoksin type A fremstilt av *Clostridium botulinum*.

Etter rekonstituering inneholder hver 0,1 ml oppløsning 4 enheter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

NUCEIVA er indisert for midlertidig forbedring av moderate til alvorlige vertikale rynker mellom øyebrynene som ses ved maksimal rynking (glabellalinjer), hos voksne under 65 år når alvorlighetsgraden til disse rynkene i ansiktet har en betydelig psykologisk innvirkning på pasienten.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

NUCEIVA skal kun administreres av kvalifiserte leger med spesialisering innen behandling av glabellalinjer og kjennskap i bruk av nødvendig utstyr.

Dosering

En total dose på 20 enheter (E) skal fordeles på fem injeksjonssteder (se figur 1). Anbefalt dose per injeksjonssted er 4 E/0,1 ml. To injeksjoner skal administreres i hver corrugatormuskel (inferior medalt og superior medalt) og 1 injeksjon i procerusmuskelen.

Botulinumtoksin-enheter er ikke byttbare med enheter fra andre legemidler som inneholder botulinumtoksin. De anbefalte dosene er ikke de samme som for andre legemidler som inneholder botulinumtoksin.

Ved fravær av bivirkninger under den innledende behandlingen kan en ytterligere behandling utføres, forutsatt at det går minst 3 måneder mellom den innledende og den gjentatte behandlingen.

I tilfelle mislykket behandling (ingen synlig bedring i glabellalinjer ved maksimal rynking) én måned etter den første behandlingen, kan følgende fremgangsmåte vurderes:

- Undersøke årsakene til at behandlingen mislyktes, f.eks. feil injeksjonsteknikk, injeksjon i feil muskel samt dannelse av antistoffer som nøytraliserer botulinumtoksin.
- Ny vurdering av hvorvidt behandling med botulinumtoksin type A er egnet.

Sikkerhet og effekt av gjentatte injeksjoner utover 12 måneder har ikke blitt evaluert.

Eldre

Det er begrenset kliniske data for dette legemidlet hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.1). Dette legemidlet anbefales ikke for bruk hos pasienter over 65 år.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke dette legemidlet i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Intramuskulær bruk.

Etter rekonstituering skal NUCEIVA kun brukes til behandling av én enkelt pasient i løpet av én behandlingsøkt.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende bruk, forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet samt håndtering og kassering av hetteglassene, se pkt. 6.6.

Det bør utvises forsiktighet for å unngå at dette legemidlet injiseres i et blodkar når det injiseres i de vertikale linjene mellom øyebrynene sett ved maksimal rynking (også kalt glabellalinjer) (se pkt. 4.4).

Fysisk berøring (som å gni) av injeksjonsstedet i tiden umiddelbart etter injisering, bør unngås.

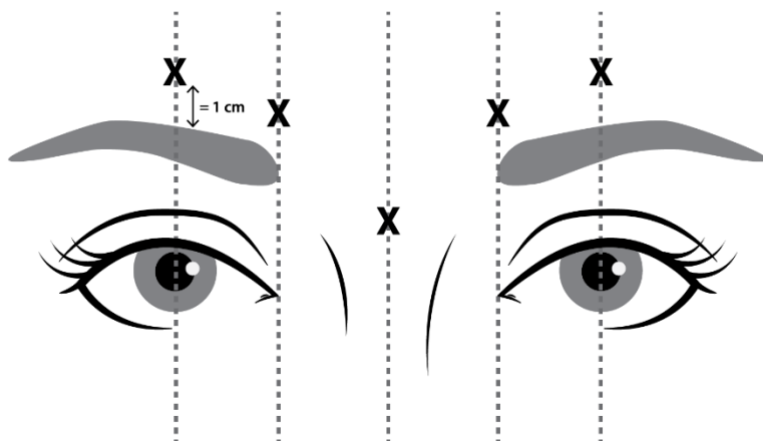
Instruksjoner vedrørende administrasjon på glabellalinjer sett ved maksimal rynking

Rekonstituert NUCEIVA (50 enheter/1,25 ml; 100 enheter/2,5 ml) injiseres med en steril 30 gauge nål.

For å redusere komplikasjoner med øyelokksptose bør følgende forholdsregler tas:

- To injeksjoner administreres i hver corrugatormuskel (inferior medalt og superior medalt) og 1 injeksjon i procerusmuskelen, for en total dose på 20 enheter.
- Injeksjon i levator palpebrae superioris skal unngås, særlig hos pasienter med større depressorkomplekser ved øyebrynene.
- Injeksjoner i lateral corrugator skal plasseres minst 1 cm over den benete supraorbitale broen.

Figur 1: Injeksjonssteder



4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Generelle forstyrrelser av muskelaktivitet (f.eks. myasthenia gravis eller Eaton Lambert-syndrom)

Infeksjon eller inflammasjon på de foreslåtte injeksjonsstedene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Anatomien og anatomiske kjennetegn til musklene procerus og corrugator supercilli og omkringliggende vaskulære- og nervestrukturer i glabellaområdet må være forstått før dette legemidlet administreres. Injeksjon i sårbare anatomiske strukturer som nerver og blodkar må unngås.

Lokalisert smerte, inflammasjon, parestesi, hypoestesi, ømhet, hevelse/ødem, erytem, lokalisert infeksjon, blødning og/eller blåmerker har vært forbundet med injeksjonen. Nålerelatert smerte og/eller angst har ført til vasovagale responser, inkludert forbigående symptomatisk hypotensjon og synkope.

Det skal utvises forsiktighet når den aktuelle muskelen viser uttalt svakhet eller atrofi.

Det skal utvises forsiktighet for å unngå at dette legemidlet injiseres i et blodkar når det injiseres i de vertikale glabellalinjene sett ved maksimal rynking (se pkt. 4.2).

Det er en risiko for øyelokksptose etter behandling (se pkt. 4.2).

Det skal utvises forsiktighet hvis det har oppstått komplikasjoner med tidligere injeksjoner av botulinumtoksin.

Blødersykdommer

Det skal utvises forsiktighet når dette legemidlet brukes hos pasienter med blødersykdommer, da injeksjon kan føre til blåmerker.

Lokal og distal spredning av toksineffekt

Bivirkninger som kan være relatert til spredning av toksin til steder langt fra administrasjonsstedet, har vært rapportert svært sjeldent med botulinumtoksin (se pkt. 4.8). Svelge- og pustevansker er alvorlige og kan medføre dødsfall. Injeksjon av dette legemidlet anbefales ikke hos pasienter med dysfagi og aspirering i anamnesen.

Pasienter eller pleiere skal anbefales å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis det oppstår vanskeligheter med å svelge, snakke eller puste.

Pre-eksisterende nevromuskulære forstyrrelser

Pasienter med uoppdagede nevromuskulære forstyrrelser kan ha risiko for klinisk signifikante systemiske effekter, inkludert alvorlig dysfagi og nedsatt respirasjon fra vanlige doser med botulinumtoksin type A. I noen av disse tilfellene har dysfagi vedvart i flere måneder og nødvendiggjort innsetting av en gastrisk ernæringssonde (se pkt. 4.3).

Det skal også utvises forsiktighet når botulinumtoksin type A brukes til behandling av pasienter med amyotrofisk lateral sklerose eller med perifere nevromuskulære forstyrrelser.

Overfølsomhetsreaksjoner

En anafylaktisk reaksjon kan i svært sjeldne tilfeller oppstå etter injeksjon av botulinumtoksin. Epinefrin (adrenalin) eller andre anti-anafylaktiske tiltak skal derfor være tilgjengelig.

Dannelse av antistoffer

Antistoffer mot botulinumtoksin type A kan utvikle seg under behandling med botulinumtoksin. Noen av antistoffene som dannes, er nøytraliserende. Dette kan føre til at behandling med botulinumtoksin type A svikter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført.

Effekten av botulinumtoksin kan teoretisk forsterkes av aminoglykosid-antibiotika, spektinomycin eller andre legemidler som påvirker nevromuskulær overføring (f.eks. legemidler for nevromuskulær blokkering).

Effekten av å administrere ulike typer botulinumnevrotoksiner samtidig eller med flere måneders mellomrom er ukjent. Overdreven nevromuskulær svakhet kan forverres ved administrering av et annet botulinumtoksin før effektene av et tidligere administrert botulinumtoksin er avklart.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen adekvate data på bruk av botulinumtoksin type A hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om botulinumtoksin type A blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dette legemidlet skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Effekten av dette legemidlet på fertilitet hos mennesker er ukjent. Det er imidlertid vist at en annen type botulinumtoksin type A hemmer fertiliteten hos hann- og hunndyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dette legemidlet har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er en mulig risiko for asteni, muskelsvakhet og synsforstyrrelse, som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Alvorlige bivirkninger som kan oppstå etter behandling med dette legemidlet inkluderer øyelokksptose, en immunrespons, distal spredning av toksin, utvikling eller forverring av nevromuskulær forstyrrelse samt overfølsomhetsreaksjoner. De vanligste rapporterte bivirkningene under behandling er hodepine, som oppsto hos 9 % av pasientene, etterfulgt av øyelokksptose, som oppsto hos 1 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Tabell 1 – NUCEIVA-relaterte bivirkninger er klassifisert etter organklasser, og frekvenser er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Organklasser	Foretrukket term	Hyppighet
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon i øvre luftveier	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Depresjon	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet, migrene, muskeltoneforstyrrelse, taleforstyrrelse	Mindre vanlige
	Dysetesi, ubehag i hodet, hypoestesi, parestesi, sensorisk forstyrrelse	Sjeldne
Øyesykdommer	Øyelokksptose	Vanlige
	Astenopi, blefarospasme, øyebrynsptose, øyelokksødem, hevelse i øyet, uklart syn	Mindre vanlige
	Diplopi, tørt øye, lemus	Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Sjeldne
Karsykdommer	Rødme	Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Mindre vanlige
	Dermal cyste, erytem, fotosensitivitetsreaksjon, hudmasse, stramhet i huden	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskeltrekninger, muskel-skjelett-smerte, myalgi, nakkesmerte	Sjeldne

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blåmerke på administrasjonsstedet, influensalignende sykdom, blåmerke på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet	Vanlige
	Injeksjonssted: erytem, parestesi på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, smerte, ømhet	Sjeldne
Undersøkelser	Intraokulær trykktest	Sjeldne
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Støtskade	Mindre vanlige
	Hevelse før prosedyre, hodepine under prosedyre	Sjeldne

Merk: Av de 1659 forsøkspersonene som ble behandlet med NUCEIV, oppsto sjeldne bivirkninger hos kun 1 forsøksperson. Mindre vanlige bivirkninger oppsto hos mellom 2 og 7 forsøkspersoner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger på administrasjonsstedet

Bivirkninger på administrasjonsstedet som har vært rapportert etter administrering av dette legemidlet, er mindre vanlige hendelser hver for seg, og vanlige når de legges sammen. Disse inkluderer blåmerker på administrasjons- og injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet og hevelse på injeksjonsstedet. Sjeldne bivirkninger på injeksjonsstedet som har vært rapportert, inkluderer erytem, parestesi, pruritus, smerte og ømhet.

Bivirkninger av substansklassen botulinumtoksin type A

Muskelatrofi

Muskelatrofi forventes etter gjentatt behandling med botulinum som følge av slappe lammelser i de behandlede musklene.

Spredning av toksin

Bivirkninger som kan være relatert til spredning av toksin langt fra administrasjonsstedet, har vært rapportert svært sjeldent med botulinumtoksin (f.eks. muskelsvakhet, pustevansker, dysfagi eller konstipasjon) (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner

En anafylaktisk reaksjon kan i svært sjeldne tilfeller oppstå etter injeksjon av botulinumtoksin. Adrenalin eller andre anti-anafylaktiske tiltak skal derfor være tilgjengelig.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdose

Tegn på overdose er ikke nødvendigvis til stede umiddelbart etter injeksjon. Dersom utilsiktet injeksjon eller inntak skulle oppstå, skal pasienten overvåkes medisinsk i flere dager for å se etter tegn

og symptomer på generell svekkelse eller muskelparalyse. Innleggelse på sykehus bør vurderes hos pasienter som får symptomer på botulinumtoksin type A-forgiftning (generell svekkelse, ptose, diplopi, svelge- og taleforstyrrelser, eller parestesi i åndedrettsmuskulaturen).

For hyppig eller for høy dosering kan øke risikoen for at det dannes antistoffer. Dannelse av antistoffer kan føre til at behandlingen svikter.

Overdose av dette legemidlet avhenger av dosen, injeksjonsstedet og vevets underliggende egenskaper. Ingen tilfeller av systemisk overdose på grunn av utilsiktet injeksjon av botulinumtoksin type A har vært observert. For høye doser kan gi lokal eller distal generell og dyp nevromuskulær paralyse. Ingen tilfeller av inntak av botulinumtoksin type A har vært rapportert.

Behandling av overdose

Ved overdose skal pasienten overvåkes medisinsk for symptomer på uttalt muskelsvakhet eller muskelparalyse. Om nødvendig skal symptomatisk behandling iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Muskelrelakserende midler, andre perifert virkende muskelrelakserende preparater, ATC-kode: M03A X01.

Virkningsmekanisme

Botulinumtoksin type A blokkerer perifer frisetting av acetylcholin ved presynaptiske kolinerge nerveterminaler ved å spalte SNAP-25, et protein som er nødvendig for vellykket binding og frisetting av acetylcholin fra vesiklene i nerveendene. Dette fører til denervering av muskelen og slapp lammelse.

Etter injeksjon skjer det innledningsvis en høyaffinitetsbinding av toksin til spesifikke celleoverflatereseptorer. Toksinet passerer videre plasmamembranen ved reseptormediert endocytose. Til slutt frisettes toksinet til cytosol med progressiv hemming av frisetting av acetylcholin. Kliniske tegn vises innen 2–3 dager, med maksimal effekt innen 4 uker etter injeksjon.

Normalisering etter intramuskulær injeksjon finner vanligvis sted innen 12 uker etter injeksjon, etter hvert som nerveterminaler vokser ut og kobles til endeplatene igjen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Glabbellaliner

540 pasienter med moderate til kraftige glabbellaliner synlig ved maksimal rynking, som følte at glabbellalinerne hadde en betydelig psykologisk betydning (på humør, angst og/eller depresjonssymptomer) har vært inkludert i den europeiske/canadiske studien.

Injeksjoner med NUCEIVA reduserte alvorlighetsgraden av glabbellalinerne betydelig, med 1 poeng eller mer ved maksimal rynking i opptil 139 dager, ut fra utprøvers målinger av glabbellalinerens alvorlighetsgrad ved maksimal rynking.

Tabell 2 – Primært effektendepunkt – Score på glabellalinjeskala på 0 (ingen) eller 1 (mild) på dag 30 ved utprøvers målinger ved maksimal sammentrekning, PP-populasjon

Respondere for det primære effektendepunktet	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolutt forskjell		
				BOTOX vs. Placebo	NUCEIVA vs. Placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Antall	2/48	202/244	205/235			
Prosentandel	4,2 %	82,8 %	87,2 %	78,6 %	83,1 %	4,4 %
(% KI)	(0,0, 9,8)	(78,1, 87,5)	(83,0, 91,5)	(66,5, 85,5)	(70,3, 89,4)	(-1,9, 10,8)
P-verdi				<0,001	<0,001	

Glabellalinjeskala (GLS); 0=ingen rynker, 1=mild, 2=moderat, 3=alvorlig

To dager etter injeksjonen ble 12,2 % (6/49) placebo-pasienter, 57,0 % (139/244) Botox-behandlede pasienter og 54,2 % (130/240) NUCEIVA-pasienter vurdert av utprøverne som behandlingsrespondere (ingen eller mild alvorlighetsgrad ved maksimal rynking).

Tabell 3 – Eksplorativt effektendepunkt – Score på glabellalinjeskala på 0 (ingen) eller 1 (mild) på dag 30 ved utprøvers måling ved maksimal sammentrekning for NUCEIVA-behandlede forsøkspersoner, med GLS-score ved baseline ved maksimal sammentrekning, ITT-populasjon

GLS-score ved baseline ved maksimal sammentrekning	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 på dag 30 ved maksimal sammentrekning	GLS=1 på dag 30 ved maksimal sammentrekning
2 (moderat)		
Antall	35/62	25/62
Prosentandel	56,5 %	40,3 %
3 (alvorlig)		
Antall	41/179	108/179
Prosentandel	22,9 %	60,3 %

Glabellalinjeskala (GLS); 0=ingen rynker, 1=mild, 2=moderat, 3=alvorlig. Nevnere er basert på antall forsøkspersoner med den spesifiserte alvorlighetsgraden ved baseline ved maksimal sammentrekning, som hadde GLS-score både ved baseline og dag 30 ved maksimal sammentrekning etter utprøvers måling

Tabell 4 – Eksplorativt effektendepunkt – Score på glabellalinjeskala på 0 (ingen) eller 1 (mild) på dag 30 ved utprøvers måling ved maksimal sammentrekning for NUCEIVA-behandlede forsøkspersoner, med GLS-score ved baseline når musklene var avslappet, ITT-populasjon

Baseline GLS-kategori når musklene var avslappet	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 på dag 30 ved maksimal sammentrekning	GLS=1 på dag 30 ved maksimal sammentrekning
≤1 (dvs. ingen eller mild)		
Antall	61/103	40/103
Prosentandel	59,2 %	38,8 %
>1 (dvs. moderat eller alvorlig)		
Antall	15/138	93/138
Prosentandel	10,9 %	67,4 %

Glabellalinjeskala (GLS); 0=ingen rynker, 1=mild, 2=moderat, 3=alvorlig. Nevnere er basert på antall forsøkspersoner med den spesifiserte alvorlighetsgraden ved baseline når musklene var avslappet, som også hadde GLS-score både ved baseline og dag 30 ved maksimal sammentrekning etter utprøvers måling

NUCEIVA-injeksjoner reduserte også alvorlighetsgraden til glabellalinjer når musklene var avslappet, et eksplorativt endepunkt.

Tabell 5 – Eksplorativt effektendepunkt – Score på glabellalinjeskala på ≥ 2 poeng bedre etter dag 30 ved utprøvers måling når musklene var avslappet, PP-populasjon

Respondere for det eksplorative effektendepunktet	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolutt forskjell		
				BOTOX vs. Placebo	NUCEIVA vs. Placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Antall	0/27	36/149	32/133			
Prosentandel	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %
(% KI)	(0,0, 12,8)	(17,5, 31,8)	(17,1, 32,2)	(11,4, 32,3)	(11,3, 32,4)	(-10,1, 9,9)
P-verdi				0,003	0,003	0,984

Det er begrenset kliniske fase 3-data på NUCEIVA hos pasienter over 65 år.

Responsvarigheten i fase 3-studien var 139 dager, basert på en 1 poengs bedring i GLS. Totalt 922 pasienter deltok i to åpne, ikke-kontrollerte 1-årige studier. I løpet av disse studiene mottok gjennomsnittspasienten 3 behandlinger.

Den psykologiske betydningen av glabellalinjer ble bekreftet ved studiestart, og selv om en fordelaktig effekt ikke kunne demonstreres på psykologisk velvære, ble det demonstrert betydelige virkninger på pasientrapporterte resultater i sammenligning med placebo. Videre var virkningene av NUCEIVA på psykologisk velvære og pasientrapporterte resultater sammenlignbare med BOTOX, den aktive kontrollen som ble brukt i den sentrale studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dette legemidlet har ikke vært påvist i perifert blod etter intramuskulær injeksjon av den anbefalte dosen.

Studier på absorpsjon, distribusjon, biotransformasjon og eliminasjon (ADME) av virkestoffet har ikke vært utført på grunn av legemidlets egenskaper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved akutt og gjentatt dosering.

Reproduksjonstoksitet

Den mulige virkningen av dette legemidlet på fertilitet har ikke vært undersøkt hos dyr. Hos drektige rotter induserte ikke intramuskulære injeksjoner på 0,5, 1 eller 4 enheter/kg i organogeneseperioden (fra gestasjonsdag 6 til 16) signifikante testartikkelrelaterte toksikologiske effekter på moren og på embryoføtal utvikling. Effekter på peri-/postnatal utvikling er ikke evaluert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Humant albumin
Natriumklorid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

50 enheter

30 måneder

100 enheter

30 måneder

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er demonstrert i 72 timer ved 2–8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type I-glass) utstyrt med propp (klorbutylgummi) og forsegling (aluminium).

Nuceiva 100 E:

Pakningsstørrelse på én.

Nucevia 50 E:

Pakningsstørrelse på én.

Multipakning med 4 (4 x 1) hetteglass.

Multipakning med 10 (10 x 1) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering skal utføres i samsvar med prinsipper for aseptisk teknikk. Dette legemidlet rekonstitueres med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. I samsvar med fortynningstabellen nedenfor trekkes den nødvendige mengden natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning opp i en sprøyte, for å oppnå en rekonstituert oppløsning med en konsentrasjon på 4 enheter/0,1 ml.

	Hetteglass med 50 enheter	Hetteglass med 100 enheter
Mengde oppløsningsvæske tilsatt (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning)	1,25 ml	2,5 ml
Resultierende dose (enheter per 0,1 ml)	4 enheter	4 enheter

Den midtre delen av gummiproppen skal rengjøres med alkohol.

Oppløsningen klargjøres ved å injisere oppløsningsvæsken langsomt inn i hetteglasset via nålen gjennom gummiproppen, og ved å rotere hetteglasset forsiktig for å unngå bobler. Hetteglasset må kasseres hvis vakuemet ikke trekker oppløsningsvæsken inn i hetteglasset. Rekonstituert oppløsning skal undersøkes visuelt før bruk. Bare klar, fargeløs oppløsning uten partikler skal brukes.

Prosedyre som skal følges for sikker destruksjon av brukte hetteglass, sprøyter og materialer:

Umiddelbart etter bruk, og før destruksjon, må ubrukt rekonstituert NUCEIVA-oppløsning i hetteglass og/eller sprøyte inaktiveres med 2 ml fortynnet natriumkloridoppløsning på 0,5 % eller 1 % (Javel-løsning), og destrueres i samsvar med lokale krav.

Brukte hetteglass, sprøyter og materialer skal ikke tømmes, og må kastes i egnede beholdere og destrueres som medisinsk biorisikoavfall i overensstemmelse med lokale krav.

Anbefalinger ved uhell under håndtering av botulinumtoksin:

Ved uhell under håndtering av legemidlet, uavhengig av om det er i vakuomtørket tilstand eller rekonstituert, må de egnede tiltakene beskrevet nedenfor iverksettes umiddelbart.

- Toksinet er svært følsomt for varme og visse kjemiske stoffer.
- Alt søl må tørkes opp; enten med et absorberende materiale fuktet med en oppløsning av natriumhypokloritt (Javel-løsning) hvis legemidlet er vakuomtørt, eller med et tørt, absorberende materiale hvis legemidlet er rekonstituert.
- Kontaminerte overflater må rengjøres med et absorberende materiale fuktet med en oppløsning av natriumhypokloritt (Javel-oppløsning) og deretter tørkes.
- Hvis hetteglasset er knust, må glassbitene forsiktig samles opp og produktet tørkes opp som beskrevet over. Unngå kutt i huden.
- Hvis legemidlet kommer i kontakt med huden, skal huden vaskes med en oppløsning av natriumhypokloritt og deretter skylles med rikelig med vann.
- Hvis legemidlet kommer i kontakt med øynene, skal øynene skylles med rikelig med vann eller med en øyevaskoppløsning.

Hvis den som setter injeksjonen skader seg (skjærer eller stikker seg), følg ovennevnte prosedyre og iverksett egnede medisinske tiltak.

Disse instruksjonene for bruk, håndtering og destruksjon skal følges nøye.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. september 2019
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG/50 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUCEIVA 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
botulinumtoksin type A

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 50 enheter botulinumtoksin type A
Etter rekonstituering inneholder hver 0,1 ml oppløsning 4 enheter
Botulinumtoksinenheter er ikke utskiftbare fra ett produkt til et annet

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Humant albumin, natriumklorid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intramuskulær bruk
Engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C)

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/19/1364/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG/50 enheter – Ytre kartong av flerpakninger (med Bluebox)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUCEIVA 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
botulinumtoksin type A

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 50 enheter botulinumtoksin type A
Etter rekonstituering inneholder hver 0,1 ml oppløsning 4 enheter
Botulinumtoksinenheter er ikke utskiftbare fra ett produkt til et annet

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Humant albumin, natriumklorid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Flerpakning: 4 (4 x 1) hetteglass
Flerpakning: 10 (10 x 1) hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intramuskulær bruk
Engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C)

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG/50 enheter - Ytre kartong av flerpakninger (uten Bluebox)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUCEIVA 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
botulinumtoksin type A

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 50 enheter botulinumtoksin type A
Etter rekonstituering inneholder hver 0,1 ml oppløsning 4 enheter
Botulinumtoksinenheter er ikke utskiftbare fra ett produkt til et annet

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Humant albumin, natriumklorid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass, komponent i en flerpakning, kan ikke selges separat.
1 hetteglass, komponent i en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intramuskulær bruk
Engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C)

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS/50 enheter

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

NUCEIVA 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
botulinumtoksin type A
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 enheter

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG/100 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUCEIVA 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
botulinumtoksin type A

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 enheter botulinumtoksin type A
Etter rekonstituering inneholder hver 0,1 ml oppløsning 4 enheter
Botulinumtoksinenheter er ikke utskiftbare fra ett produkt til et annet

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Humant albumin, natriumklorid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intramuskulær bruk
Engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C)

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/19/1364/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER – Mellomstore kartonger med flerpakninger (uten Bluebox)

HETTEGLASS/100 enheter

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

NUCEIVA 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
botulinumtoksin type A
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 enheter

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NUCEIVA 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning botulinumtoksin type A

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva NUCEIVA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NUCEIVA
3. Hvordan du bruker NUCEIVA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NUCEIVA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva NUCEIVA er og hva det brukes mot

NUCEIVA inneholder virkestoffet botulinumtoksin type A.

Det hindrer musklene fra å trekke seg sammen og fører til en forbigående lammelse. Det virker ved å blokkere nerveimpulser til musklene der det har blitt injisert.

NUCEIVA brukes til midlertidig forbedring av vertikale rynker mellom øyebrynene. Det brukes hos voksne som er under 65 år, der rynker i ansiktet har en viktig psykologisk innvirkning.

2. Hva du må vite før du bruker NUCEIVA

NUCEIVA må ikke brukes dersom:

- du er allergisk overfor botulinumtoksin type A eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har myasthenia gravis eller Eton Lambert-syndrom (kroniske sykdommer som påvirker musklene)
- du har en infeksjon eller betennelse på de foreslåtte injeksjonsstedene mellom øyenbrynene og over brynene (som vist i figur 1).

Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger som kan være forbundet med spredning av botulinumtoksin fra injeksjonsstedet, kan oppstå svært sjeldent (f.eks. muskelsvakhet, problemer med å svelge eller at mat og væske kommer ned i luftveiene). Pasienter som får anbefalte doser, kan få overdrevet muskelsvakhet.

Lokalisert smerte, betennelse/hevelse, unormal følelse (parestesi), nedsatt følelse (hypoestesi), ømhet, utslett (erytem), lokalisert infeksjon, blødning og/eller blåmerker som har vært forbundet med injeksjonsvæsken. Nålerelaterte smerter og/eller angst som har resultert i vasovagale reaksjoner som blekhet, kvalme, svette, tåkesyn, rask hjerterytme, svimmelhet og/eller et midlertidig blodtrykksfall som forårsaker svimmelhet eller besvimelse.

Oppsøk lege umiddelbart hvis du synes det er vanskelig å svelge, snakke eller puste etter behandlingen.

- Dette legemidlet er ikke anbefalt hos pasienter som nylig eller tidligere har hatt problemer med å svelge (dysfagi) og puste. Det er ikke forenelig med sikker administrering av legemidlet.
- For hyppig eller for høy dosering kan føre til at det dannes antistoffer. Dannelse av antistoffer kan gjøre at botulinumtoksin type A ikke virker, også for andre brukere.
- I svært sjeldne tilfeller kan det oppstå en allergisk reaksjon etter injeksjonen med botulinumtoksin. Symptomer kan omfatte hudreaksjoner, inkludert elveblest og kløe og rødmet eller blek hud, hovne øyne, lepper, munn eller svelg, svak og rask puls, svimmelhet og hvesing eller pust.
- Hengende øyelokk kan oppstå etter behandling.

Snakk med legen din dersom:

- du har hatt problemer med tidligere injeksjoner med botulinumtoksin;
- du ikke ser noen betydelig bedring av rynkene én måned etter den første behandlingen;
- du lider av visse sykdommer som påvirker nervesystemet ditt (som amyotrofisk lateral sklerose eller motorneuropati);
- du har betennelse på de(t) foreslåtte injeksjonsstedet/-stedene;
- musklene det skal injiseres i, er svake eller lammet;
- du har en blødersykdom, ettersom injeksjon kan føre til blåmerker.

Barn og ungdom

Bruk av dette legemidlet er ikke anbefalt hos personer under 18 år.

Andre legemidler og NUCEIVA

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av botulinumtoksin er ikke anbefalt i forbindelse med aminoglykosid-antibiotika, spektinomycin eller andre legemidler som påvirker nerveimpulsene til muskelen.

Snakk med legen hvis du nylig har fått injeksjon med et legemiddel som inneholder botulinumtoksin (virkestoffet i NUCEIVA), da dette kan øke effekten av dette legemidlet for mye.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk av dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan få barn, som ikke bruker prevensjon.

Dette legemidlet er ikke anbefalt hos ammende kvinner.

Kjøring og bruk av maskiner

Muskelsvakhet, svimmelhet og synsforstyrrelser forårsaket av dette legemidlet kan gjøre det farlig å kjøre eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk maskiner før slike virkninger har gått over.

NUCEIVA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker NUCEIVA

NUCEIVA-enheter kan ikke erstattes med enheter fra andre legemidler som inneholder botulinumtoksin.

Dette legemidlet skal bare injiseres av kvalifiserte leger med spesialisering innen behandling av vertikale rynker mellom øyenbrynene (glabellalinjer) ved maksimal rynking.

Den anbefalte dosen av NUCEIVA er 20 enheter. Disse vil bli fordelt på fem injeksjonssteder. Hver enkelt injeksjon har et volum på 0,1 milliliter (4 enheter) med dette legemidlet.

Rynkene mellom øyebrynene blir vanligvis mindre synlige i løpet av noen dager etter behandling.

Tidsintervallet mellom behandlingene avgjøres av legen din.

Hvordan NUCEIVA injiseres

Dette legemidlet injiseres i musklene dine (intramuskulært), direkte i området over og mellom øyebrynene.

Etter rekonstituering skal NUCEIVA kun brukes til behandling av én enkelt pasient i løpet av én behandlingsøkt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Vanligvis oppstår bivirkninger i løpet av de første dagene etter injisering, og de er forbigående. De fleste bivirkningene er av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

Hvis du har problemer med å puste, svelge eller snakke etter at du har fått dette legemidlet, skal du kontakte lege umiddelbart.

Hvis du får utslett, hevelse, inkludert hevelse i ansiktet eller halsen, hveser, en følelse av at du besvimer eller er kortpustet, skal du kontakte lege umiddelbart da dette kan være symptomer på en allergisk reaksjon.

Risikoen for å få en bivirkning er beskrevet i følgende kategorier:

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)	Hodepine, muskelubalanse som fører til hevede eller asymmetriske øyebryn, hengende øyelokk, blåmerke på injeksjonsstedet
Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer)	Små muskeltrekninger i øyelokket (lemus), ubehag i hodet, tørt øye, hevelse i øyelokk, hevelse i øyet, muskeltrekninger, rødhet, smerte, prikking på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer NUCEIVA

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Uåpnet hetteglass

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og kartongen etter "EXP".

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av NUCEIVA

- Virkestoff er 50 enheter botulinumtoksin type A.
- Andre innholdsstoffer er humant albumin og natriumklorid.

Hvordan NUCEIVA ser ut og innholdet i pakningen

NUCEIVA er et hvitt pulver for injeksjonsvæske, oppløsning i et gjennomsiktig hetteglass.

Hver pakning inneholder 1, 4 (4 x 1) eller 10 (10 x 1) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse og produsent

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned AAA}.

PÅFØLGENDE INFORMASJON ER BARE BEREGNET PÅ HELSEPERSONELL:

Botulinumtoksin-enheter er ikke byttbare med enheter fra andre legemidler som inneholder botulinumtoksin. De anbefalte dosene i enheter er ikke de samme som for andre legemidler som inneholder botulinumtoksin.

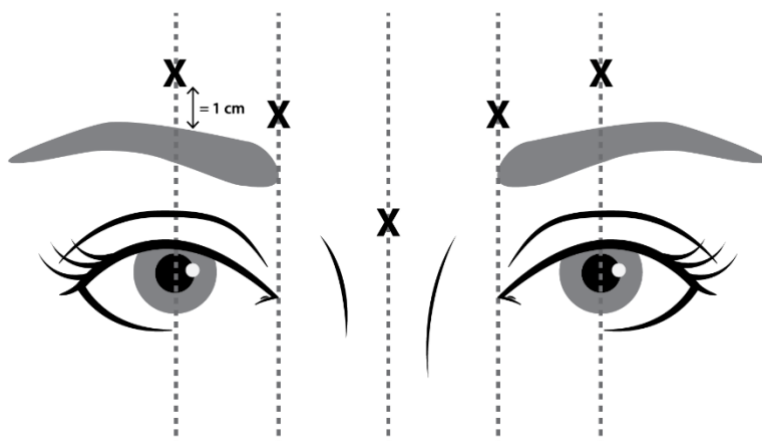
Rekonstituering skal utføres i samsvar med god klinisk praksis, særlig når det gjelder aseptisk teknikk. NUCEIVA rekonstitueres med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. 1,25 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning trekkes opp i en sprøyte for å oppnå en rekonstituert oppløsning til injeksjon med en konsentrasjon på 4 enheter/0,1 ml.

Mengde løsning tilsatt til et hetteglass med 50 enheter (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning)	Resulterende dose (enheter per 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 E

Den midtre delen av gummiproppen skal rengjøres med alkohol. Injiser oppløsningsvæsken langsomt inn i hetteglasset via nålen gjennom gummiproppen, og roter hetteglasset forsiktig for å unngå bobler. Hetteglasset må kasseres hvis vakuemet ikke trekker oppløsningsvæsken inn i hetteglasset. Rekonstituert oppløsning skal undersøkes visuelt før bruk for å kontrollere at det er en klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

Rekonstituert NUCEIVA (50 enheter/1,25 ml) injiseres med en steril 30 gauge nål. Fire enheter (4 E/0,1 ml) administreres på hvert av de 5 injeksjonsstedene (se figur 1): 2 injeksjoner i hver corrugatormuskel (inferior mediallyt og superior mediallyt) og 1 injeksjon i procerusmuskelen, for en total dose på 20 enheter.

Figur 1: Injeksjonssteder



For å redusere komplikasjoner med øyelokksptose bør følgende forholdsregler tas:

- Unngå injeksjon nær levator palpebrae superioris, særlig hos pasienter med større depressorkomplekser ved øyebrynnene.
- Injeksjoner i lateral corrugator skal plasseres minst 1 cm over den benete supraorbitale broen.
- Pass på at det injiserte volumet/dosen er nøyaktig og, der det er mulig, holdt på et minimum.

Prosedyre som skal følges for sikker destruksjon av brukte hetteglass, sprøyter og materialer:

Umiddelbart etter bruk, og før destruksjon, må ubrukt rekonstituert NUCEIVA-injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass og/eller sprøyte inaktiveres med 2 ml fortynnet natriumhypoklorittoppløsning på 0,5 % eller 1 %. Etter inaktivering skal legemidlet destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Brukte hetteglass, sprøyter og materialer skal ikke tømmes, og må kastes i egnede beholdere og destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Anbefalinger ved uhell under håndtering av botulinumtoksin:

Ved uhell under håndtering av legemidlet, uavhengig av om det er i vakuumtørket tilstand eller rekonstituert, må de egnede tiltakene beskrevet nedenfor iverksettes umiddelbart.

- Toksinet er svært følsomt for varme og visse kjemiske stoffer.
- Alt søl må tørkes opp; enten med et absorberende materiale fuktet med en oppløsning av natriumhypokloritt (Javel-oppløsning) hvis legemidlet er vakuumtørt, eller med et tørt, absorberende materiale hvis legemidlet er rekonstituert.

- Kontaminerte overflater må rengjøres med et absorberende materiale fuktet med en oppløsning av natriumhypokloritt (Javel-oppløsning) og deretter tørkes.
- Hvis hetteglasset er knust, må glassbitene forsiktig samles opp og produktet tørkes opp som beskrevet over. Unngå kutt i huden.
- Hvis legemidlet kommer i kontakt med huden, skal huden vaskes med en oppløsning av natriumhypokloritt og deretter skylles med rikelig med vann.
- Hvis legemidlet kommer i kontakt med øynene, skal øynene skylles med rikelig med vann eller med en øyevaskoppløsning.
- Hvis den som setter injeksjonen skader seg (skjærer eller stikker seg), følg ovennevnte prosedyre og iverksett egnede medisinske tiltak.

Disse instruksjonene for bruk, håndtering og destruksjon skal følges nøye.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NUCEIVA 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning botulinumtoksin type A

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva NUCEIVA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NUCEIVA
3. Hvordan du bruker NUCEIVA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NUCEIVA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva NUCEIVA er og hva det brukes mot

NUCEIVA inneholder virkestoffet botulinumtoksin type A.

Det hindrer musklene fra å trekke seg sammen og fører til en forbigående lammelse. Det virker ved å blokkere nerveimpulser til musklene der det har blitt injisert.

NUCEIVA brukes til midlertidig forbedring av vertikale rynker mellom øyebrynene. Det brukes hos voksne som er under 65 år, der rynker i ansiktet har en viktig psykologisk innvirkning.

2. Hva du må vite før du bruker NUCEIVA

NUCEIVA må ikke brukes dersom:

- du er allergisk overfor botulinumtoksin type A eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har myasthenia gravis eller Eton Lambert-syndrom (kroniske sykdommer som påvirker musklene)
- du har en infeksjon eller betennelse på de foreslåtte injeksjonsstedene mellom øyenbrynene og over brynene (som vist i figur 1).

Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger som kan være forbundet med spredning av botulinumtoksin fra injeksjonsstedet, kan oppstå svært sjeldent (f.eks. muskelsvakhet, problemer med å svelge eller at mat og væske kommer ned i luftveiene). Pasienter som får anbefalte doser, kan få overdrevet muskelsvakhet.

Lokalisert smerte, betennelse/hevelse, unormal følelse (parestesi), nedsatt følelse (hypoestesi), ømhet, utslett (erytem), lokalisert infeksjon, blødning og/eller blåmerker som har vært forbundet med injeksjonsvæsken. Nålerelaterte smerter og/eller angst som har resultert i vasovagale reaksjoner som blekhet, kvalme, svette, tåkesyn, rask hjerterytme, svimmelhet og/eller et midlertidig blodtrykksfall som forårsaker svimmelhet eller besvimelse.

Oppsøk lege umiddelbart hvis du synes det er vanskelig å svelge, snakke eller puste etter behandlingen.

- Dette legemidlet er ikke anbefalt hos pasienter som nylig eller tidligere har hatt problemer med å svelge (dysfagi) og puste. Det er ikke forenelig med sikker administrering av legemidlet.
- For hyppig eller for høy dosering kan føre til at det dannes antistoffer. Dannelse av antistoffer kan gjøre at botulinumtoksin type A ikke virker, også for andre brukere. For å forebygge dette må det gå minst tre måneder mellom dosene.
- I svært sjeldne tilfeller kan det oppstå en allergisk reaksjon etter injeksjonen med botulinumtoksin. Symptomer kan omfatte hudreaksjoner, inkludert elveblest og kløe og rødmet eller blek hud, hovne øyne, lepper, munn eller svelg, svak og rask puls, svimmelhet og hvesing eller pust.
- Hengende øyelokk kan oppstå etter behandling.

Snakk med legen din dersom:

- du har hatt problemer med tidligere injeksjoner med botulinumtoksin;
- du ikke ser noen betydelig bedring av rynkene én måned etter den første behandlingen;
- du lider av visse sykdommer som påvirker nervesystemet ditt (som amyotrofisk lateral sklerose eller motorneuropati);
- du har betennelse på de(t) foreslåtte injeksjonsstedet/-stedene;
- musklene det skal injiseres i, er svake eller lammet;
- du har en blødersykdom, ettersom injeksjon kan føre til blåmerker.

Barn og ungdom

Bruk av dette legemidlet er ikke anbefalt hos personer under 18 år.

Andre legemidler og NUCEIVA

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av botulinumtoksin er ikke anbefalt i forbindelse med aminoglykosid-antibiotika, spektinomycin eller andre legemidler som påvirker nerveimpulsene til muskelen.

Snakk med legen hvis du nylig har fått injeksjon med et legemiddel som inneholder botulinumtoksin (virkestoffet i NUCEIVA), da dette kan øke effekten av dette legemidlet for mye.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk av dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan få barn, som ikke bruker prevensjon.

Dette legemidlet er ikke anbefalt hos ammende kvinner.

Kjøring og bruk av maskiner

Muskelsvakhet, svimmelhet og synsforstyrrelser forårsaket av dette legemidlet kan gjøre det farlig å kjøre eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk maskiner før slike virkninger har gått over.

NUCEIVA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker NUCEIVA

NUCEIVA-enheter kan ikke erstattes med enheter fra andre legemidler som inneholder botulinumtoksin.

Dette legemidlet skal bare injiseres av kvalifiserte leger med spesialisering innen behandling av vertikale rynker mellom øyenbrynene (glabellalinjer) ved maksimal rynking.

Den anbefalte dosen av NUCEIVA er 20 enheter. Disse vil bli fordelt på fem injeksjonssteder. Hver enkelt injeksjon har et volum på 0,1 milliliter (4 enheter) med dette legemidlet.

Rynkene mellom øyebrynene blir vanligvis mindre synlige i løpet av noen dager etter behandling.

Tidsintervallet mellom behandlingene avgjøres av legen din.

Hvordan NUCEIVA injiseres

Dette legemidlet injiseres i musklene dine (intramuskulært), direkte i området over og mellom øyebrynene.

Etter rekonstituering skal NUCEIVA kun brukes til behandling av én enkelt pasient i løpet av én behandlingsøkt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Vanligvis oppstår bivirkninger i løpet av de første dagene etter injisering, og de er forbigående. De fleste bivirkningene er av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

Hvis du har problemer med å puste, svelge eller snakke etter at du har fått dette legemidlet, skal du kontakte lege umiddelbart.

Hvis du får utslett, hevelse, inkludert hevelse i ansiktet eller halsen, hveser, en følelse av at du besvimer eller er kortpustet, skal du kontakte lege umiddelbart da dette kan være symptomer på en allergisk reaksjon.

Risikoen for å få en bivirkning er beskrevet i følgende kategorier:

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)	Hodepine, muskelubalanse som fører til hevede eller asymmetriske øyebryn, hengende øyelokk, blåmerke på injeksjonsstedet
Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer)	Små muskeltrekninger i øyelokket (lemus), ubehag i hodet, tørt øye, hevelse i øyelokk, hevelse i øyet, muskeltrekninger, rødhet, smerte, prikking på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer NUCEIVA

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Uåpnet hetteglass

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og kartongen etter "EXP".

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av NUCEIVA

- Virkestoff er 100 enheter botulinumtoksin type A.
- Andre innholdsstoffer er humant albumin og natriumklorid.

Hvordan NUCEIVA ser ut og innholdet i pakningen

NUCEIVA er et hvitt pulver for injeksjonsvæske, oppløsning i et gjennomsiktig hetteglass. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelse og produsent

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned AAA}.

PÅFØLGENDE INFORMASJON ER BARE BEREGNET PÅ HELSEPERSONELL:

Botulinumtoksin-enheter er ikke byttbare med enheter fra andre legemidler som inneholder botulinumtoksin. De anbefalte dosene i enheter er ikke de samme som for andre legemidler som inneholder botulinumtoksin.

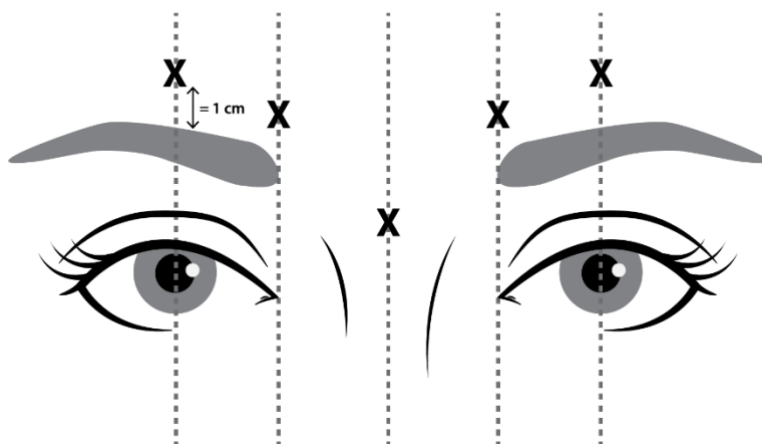
Rekonstituering skal utføres i samsvar med god klinisk praksis, særlig når det gjelder aseptisk teknikk. NUCEIVA rekonstitueres med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. 2,5 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning trekkes opp i en sprøyte for å oppnå en rekonstituert oppløsning til injeksjon med en konsentrasjon på 4 enheter/0,1 ml.

Mengde oppløsningsvæske tilsatt til et hetteglass med 100 enheter (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning)	Resulterende dose (enheter per 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 E

Den midtre delen av gummipropen skal rengjøres med alkohol. Injiser oppløsningsvæsken langsomt inn i hetteglasset via nålen gjennom gummipropen, og roter hetteglasset forsiktig for å unngå bobler. Hetteglasset må kasseres hvis vakuemet ikke trekker oppløsningsvæsken inn i hetteglasset. Rekonstituert oppløsning skal undersøkes visuelt før bruk for å kontrollere at det er en klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

Rekonstituert NUCEIVA (100 enheter/2,5 ml) injiseres med en steril 30 gauge nål. Fire enheter (4 E/0,1 ml) administreres på hvert av de 5 injeksjonsstedene (se figur 1): 2 injeksjoner i hver corrugatormuskel (inferior mediallyt og superior mediallyt) og 1 injeksjon i procerusmuskelen, for en total dose på 20 enheter.

Figur 1: Injeksjonssteder



For å redusere komplikasjoner med øyelokksptose bør følgende forholdsregler tas:

- Unngå injeksjon nær levator palpebrae superioris, særlig hos pasienter med større depressorkomplekser ved øyebrynnene.
- Injeksjoner i lateral corrugator skal plasseres minst 1 cm over den benete supraorbitale broen.
- Pass på at det injiserte volumet/dosen er nøyaktig og, der det er mulig, holdt på et minimum.

Prosedyre som skal følges for sikker destruksjon av brukte hetteglass, sprøyter og materialer:

Umiddelbart etter bruk, og før destruksjon, må ubrukt rekonstituert NUCEIVA-injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass og/eller sprøyte inaktiveres med 2 ml fortynnet natriumhypoklorittoppløsning på 0,5 % eller 1 %. Etter inaktivering skal legemidlet destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Brukte hetteglass, sprøyter og materialer skal ikke tømmes, og må kastes i egnede beholdere og destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Anbefalinger ved uhell under håndtering av botulinumtoksin:

Ved uhell under håndtering av legemidlet, uavhengig av om det er i vakuumtørket tilstand eller rekonstituert, må de egnede tiltakene beskrevet nedenfor iverksettes umiddelbart.

- Toksinet er svært følsomt for varme og visse kjemiske stoffer.
- Alt søl må tørkes opp; enten med et absorberende materiale fuktet med en oppløsning av natriumhypokloritt (Javel-oppløsning) hvis legemidlet er vakuumtørt, eller med et tørt, absorberende materiale hvis legemidlet er rekonstituert.

- Kontaminerte overflater må rengjøres med et absorberende materiale fuktet med en oppløsning av natriumhypokloritt (Javel-oppløsning) og deretter tørkes.
- Hvis hetteglasset er knust, må glassbitene forsiktig samles opp og produktet tørkes opp som beskrevet over. Unngå kutt i huden.
- Hvis legemidlet kommer i kontakt med huden, skal huden vaskes med en oppløsning av natriumhypokloritt og deretter skylles med rikelig med vann.
- Hvis legemidlet kommer i kontakt med øynene, skal øynene skylles med rikelig med vann eller med en øyevaskoppløsning.
- Hvis den som setter injeksjonen skader seg (skjærer eller stikker seg), følg ovennevnte prosedyre og iverksett egnede medisinske tiltak.

Disse instruksjonene for bruk, håndtering og destruksjon skal følges nøye.