

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NUCEIVA 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
NUCEIVA 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 jednostek toksyny botulinowej typu A wytwarzanej przez *Clostridium botulinum*.

Każda fiolka zawiera 100 jednostek toksyny botulinowej typu A wytwarzanej przez *Clostridium botulinum*.

Po rekonstytucji w każdym 0,1 ml roztworu znajdują się 4 jednostki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy NUCEIVA jest wskazany do stosowania w celu uzyskania tymczasowej poprawy wyglądu umiarkowanie głębokich do głębokich pionowych zmarszczek między brwiami widocznych podczas maksymalnego zmarszczenia brwi (zmarszczki gładziny czołowej) w przypadku, gdy głębokość wspomnianych wyżej zmarszczek ma istotny psychologiczny wpływ u osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy NUCEIVA powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w leczeniu zmarszczek gładziny czołowej oraz w stosowaniu wymaganego sprzętu.

Dawkowanie

Dawka zalecana do wstrzyknięcia domięśniowo w każde miejsce wynosi 4 jednostki/0,1 ml. Pięć miejsc wstrzyknięcia (patrz Rysunek 1): 2 wstrzyknięcia w każdy mięsień marszczący brwi (część przyśrodkowa dolna i przyśrodkowa górna) oraz 1 wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa, co daje całkowitą dawkę wynoszącą 20 jednostek.

Jednostki toksyny botulinowej tego produktu nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami toksyny botulinowej innych produktów. Zalecane dawki różnią się od dawek innych produktów zawierających toksynę botulinową.

Jeśli podczas pierwszej sesji leczenia nie wystąpią działania niepożądane można przeprowadzić dodatkową sesję leczenia, pod warunkiem zachowania odstępu czasu, wynoszącego co najmniej 3 miesiące między pierwszą a powtórą sesją leczenia.

W razie stwierdzenia niepowodzenia leczenia (brak widocznego spłycenia zmarszczek gładziny czołowej przy maksymalnym zmarszczeniu brwi) po upływie miesiąca od pierwszej sesji leczenia, można rozważyć następujące działania:

- zbadać przyczyny niepowodzenia (np. nieprawidłowa technika wykonywania wstrzyknięć, wstrzyknięcia w niewłaściwe mięśnie oraz powstanie przeciwciał neutralizujących przeciwko toksynie botulinowej);
- ponownie ocenić, czy wybór leczenia toksyną botulinową typu A był właściwy w danym przypadku.

Nie przeprowadzono oceny skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania w przypadku wielokrotnych wstrzyknięć w okresie przekraczającym 12 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku

Dane kliniczne dotyczące stosowania tego leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Stosowanie tego leku u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Sposób podawania

Podanie domięśniowe.

Po rekonstytucji produkt leczniczy NUCEIVA powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu jednego pacjenta w czasie jednej sesji leczenia.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcje stosowania, środki ostrożności podejmowane przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego, informacje dotyczące przygotowania i usuwania fiolek, patrz punkt 6.6.

Należy uważać, aby nie doszło do wstrzyknięcia tego leku w naczynie krwionośne podczas ostrzykiwania pionowych zmarszczek między brwiami, widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (znanych również jako zmarszczki gładziny czołowej) (patrz punkt 4.4).

Należy unikać manipulacji (np. pocierania skóry) w okolicy miejsca wstrzyknięcia bezpośrednio po podaniu produktu.

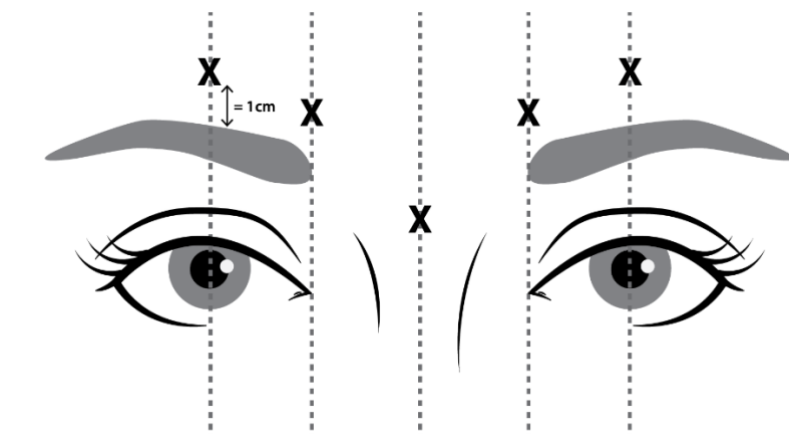
Instrukcja podawania w przypadku zmarszczek gładziny czołowej widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi

Po rekonstytucji produkt NUCEIVA (50 jednostek/1,25 ml; 100 jednostek/2,5 ml) wstrzykuje się przy użyciu sterylnej igły rozmiaru 30 G.

Aby ograniczyć ryzyko wystąpienia powikłania w postaci opadnięcia powieki należy podjąć następujące kroki:

- Należy wykonać dwa wstrzyknięcia w każdy mięsień marszczący brwi (część przyśrodkowa dolna i przyśrodkowa górna) oraz 1 wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa w celu podania całkowitej dawki wynoszącej 20 jednostek.
- Należy unikać wstrzyknięć w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej, zwłaszcza u pacjentów z większą grupą mięśni obniżających brwi.
- Wstrzyknięcia w części bocznej mięśnia marszczącego brwi należy wykonywać co najmniej 1 cm ponad krawędzią kostną łuku nadczołowego.

Rysunek 1 Punkty wstrzyknięć



4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Uogólnione zaburzenia aktywności mięśni (np. miastenia rzekomoporażna lub zespół Lamberta-Eatona)

Zakażenie lub odczyn zapalny w proponowanych miejscach wstrzyknięcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Przed podaniem tego leku należy zapoznać się z budową anatomiczną i anatomicznymi punktami orientacyjnymi mięśnia podłużnego nosa i marszczącego brwi oraz strukturami naczyniowymi i nerwowymi w okolicy gładziny czołowej. Należy unikać wstrzyknięć we wrażliwe struktury anatomiczne, takie jak nerwy i naczynia krwionośne.

Wstrzyknięcia wiązały się z występowaniem miejscowego bólu, odczynu zapalnego, parestezji, niedoczulicy, tkliwości, obrzęku, rumienia, miejscowego zakażenia, krwawienia i (lub) siniaków. Ból i (lub) lęk związany z użyciem igły wywoływał reakcje wazowagalne, w tym także przemijającą objawową hipotensję i omdlenie.

Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy docelowy mięsień wykazuje cechy wyraźnego osłabienia lub zaniku.

Należy uważać, aby nie doszło do wstrzyknięcia tego leku w naczynie krwionośne podczas ostrzykiwania zmarszczek gładziny czołowej widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (patrz punkt 4.2).

Istnieje ryzyko opadnięcia powieki po leczeniu (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność, jeśli po wcześniejszych wstrzyknięciach toksyny botulinowej wystąpiły powikłania.

Zaburzenia krwawienia

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego leku u pacjentów z zaburzeniami krwawienia ze względu na możliwość powstania siniaków po wstrzyknięciu.

Miejscowe i ogólne efekty rozprzestrzeniania się toksyny

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia toksyny botulinowej (patrz punkt 4.8). Zaburzenia przełykania i oddychania są ciężkie i mogą spowodować zgon. Nie zaleca się wstrzykiwania tego leku u pacjentów z zaburzeniami połykania i zachłyśnięciem w wywiadzie.

Należy pouczyć pacjentów lub ich opiekunów, aby natychmiast szukali pomocy medycznej w razie wystąpienia zaburzeń przełykania, mowy lub oddychania.

Istniejące uprzednio zaburzenia nerwowo-mięśniowe

U pacjentów z nierozpoznanymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie działań ogólnych, w tym ciężkich zaburzeń połykania i upośledzenia oddychania po podaniu standardowych dawek toksyny botulinowej typu A, może być zwiększone. W niektórych przypadkach zaburzenia połykania utrzymywały się przez kilka miesięcy i wymagały założenia zgłębnika żołądkowego (patrz punkt 4.3).

Należy również zachować ostrożność w przypadku stosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym lub z obwodowymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.

Reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko po wstrzyknięciu toksyny botulinowej może wystąpić reakcja anafilaktyczna. Z tego względu powinna być dostępna epinefryna (adrenalina) lub jakiegokolwiek inne środki przeciwanafilaktyczne.

Powstawanie przeciwciał

Podczas leczenia toksyną botulinową może dojść do powstania przeciwciał przeciwko toksynie botulinowej typu A. Niektóre z nich są przeciwciałami neutralizującymi, które mogą być przyczyną braku odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Teoretycznie działanie toksyny botulinowej może zostać wzmocnione przez antybiotyki aminoglikozydowe, spektynomycynę lub inne produkty lecznicze, które zakłócają przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. produkty powodujące blokadę przewodzenia nerwowo-mięśniowego).

Skutki podania różnych serotypów neurotoksyny botulinowej w tym samym czasie lub w odstępie kilku miesięcy są nieznane. Podanie innej toksyny botulinowej przed ustąpieniem działania toksyny podanej wcześniej, może zaostriżyć nadmierne osłabienie nerwowo-mięśniowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Ten lek nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy toksyna botulinowa typu A przenika do mleka kobiecego. Nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią.

Płodność

Wpływ tego leku na płodność u ludzi nie jest znany. Wykazano jednak, że u zwierząt inna toksyna botulinowa typu A osłabia płodność osobników płci męskiej i żeńskiej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia astenii, osłabienia mięśni, zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych, jakie mogą wystąpić po podaniu tego leku, zalicza się opadanie powiek, odpowiedź immunologiczną, rozprzestrzenianie się toksyny do miejsc odległych, wystąpienie lub zaostrzenie zaburzeń nerwowo-mięśniowych oraz reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane podczas leczenia to: ból głowy występujący u 9% pacjentów, a następnie opadanie powiek występujące u 1% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 Działania niepożądane związane z produktem NUCEIVA usystematyzowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy, migrena, zaburzenia napięcia mięśni, zaburzenia mowy	Niezbyt często
	Zaburzenia czucia, uczucie dyskomfortu związane z głową, niedoczulica, parestezje, zaburzenia sensoryczne	Rzadko
Zaburzenia oka	Opadanie powiek	Często

	Astenopia, skurcz powiek, opadanie brwi, obrzęk powiek, opuchlizna wokół oczu, niewyraźne widzenie	Niezbyt często
	Podwójne widzenie, suchość oka, zaburzenia czucia powiek	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie skóry	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Torbiel skórna, rumień, reakcja nadwrażliwości na światło, zgrubienie skóry, uczucie napięcia skóry	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Drganie mięśni, bóle mięśniowo-kostne, ból mięśni, ból szyi	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Siniaki w miejscu zastosowania, objawy grypopodobne, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Rumień, parestezje, świąd, ból, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko
Badania diagnostyczne	Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego	Rzadko
Obrażenia, zatrucie i powikłania po zabiegach	Siniaki	Niezbyt często
	Obrzęk po zabiegu, ból głowy po zabiegu	Rzadko

Uwaga: Tylko u 1 osoby spośród 1659 pacjentów leczonych produktem NUCEIVA zdarzenia niepożądane wystąpiły rzadko. U 2 do 7 osób zdarzenia wystąpiły niezbyt często.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z podaniem produktu

Działania niepożądane związane z podaniem produktu, które zgłaszano po podaniu tego leku, występują pojedynczo niezbyt często, ale często gdy się je zsumuje. Zalicza się do nich siniaki w miejscu zastosowania i w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. Rzadko występujące zdarzenia w miejscu wstrzyknięcia, które zostały zgłoszone, to rumień, parestezje, świąd, ból i tkliwość.

Działania niepożądane substancji z grupy toksyn botulinowych typu A

Zanik mięśni

Można spodziewać się zaniku mięśni po wielokrotnym wstrzyknięciu toksyny botulinowej w wyniku wiotkiego porażenia mięśni poddanych leczeniu.

Rozprzestrzenianie się toksyny

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia toksyny botulinowej (np. osłabienie mięśni, trudności z oddychaniem, zaburzenia połykania lub zaparcie) (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko po wstrzyknięciu toksyny botulinowej może wystąpić reakcja anafilaktyczna. Z tego względu powinna być dostępna epinefryna (adrenalina) lub jakiegokolwiek inne leki przeciwanafilaktyczne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania mogą nie być widoczne bezpośrednio po wstrzyknięciu. W razie przypadkowego wstrzyknięcia lub spożycia należy przez kilka dni prowadzić medyczne monitorowanie, obserwując pacjenta pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów ogólnego osłabienia lub porażenia mięśni. U pacjentów z objawami zatrucia toksyną botulinową typu A (uogólnione osłabienie, opadanie powiek, podwójne widzenie, zaburzenia przełykania i mowy albo porażenie mięśni oddechowych) należy rozważyć przyjęcie do szpitala.

Podanie zbyt częste lub w nadmiernych dawkach może zwiększyć ryzyko powstania przeciwciał. Powstanie przeciwciał może prowadzić do niepowodzenia terapii.

Przedawkowanie tego leku zależy od dawki, miejsca wstrzyknięcia i właściwości tkanek położonych niżej. Nie odnotowano żadnych przypadków toksyczności ogólnoustrojowej w wyniku przypadkowego wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A. Podanie w nadmiernych dawkach może spowodować miejscowe lub odległe uogólnione i głębokie porażenie nerwowo-mięśniowe. Nie zgłoszono żadnych przypadków spożycia toksyny botulinowej typu A.

Postępowanie w przypadkach przedawkowania

W przypadku przedawkowania należy prowadzić medyczne monitorowanie, obserwując pacjenta pod kątem występowania objawów nadmiernego osłabienia lub porażenia mięśni. W razie potrzeby należy wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie, inne leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, kod ATC: M03AX01.

Mechanizm działania

Toksyna botulinowa typu A hamuje obwodowe uwalnianie acetylocholiny w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznym nerwów w wyniku rozszczepienia SNAP-25, białka niezbędnego do skutecznego przyłączenia i uwalniania acetylocholiny z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów, prowadząc w ten sposób do odnerwienia mięśni i wiotkiego porażenia.

Po wstrzyknięciu początkowo toksyna szybko wiąże się z wysokim powinowactwem ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Następnie toksyna przenika przez błonę plazmatyczną w mechanizmie endocytozy zależnej od receptorów. Ostatecznie toksyna jest uwalniania do cytozolu, przy czym dochodzi do postępującego zahamowania uwalniania acetylocholiny. Objawy kliniczne pojawiają się w ciągu 2–3 dni, a maksymalny efekt widoczny jest w ciągu 4 tygodni po wstrzyknięciu.

Powrót do następuje zwykle w ciągu 12 tygodni po wstrzyknięciu domięśniowym na skutek wytworzenia się nowych zakończeń nerwowych i ponownego połączenia z płytką ruchową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zmarszczki gładziny czołowej

Do badania klinicznego prowadzonego w Europie i w Kanadzie włączono 540 pacjentów z umiarkowanie głębokimi lub głębokimi zmarszczkami gładziny czołowej widocznymi przy maksymalnym zmarszczeniu brwi, które w ich odczuciu miały znaczący wpływ psychologiczny (na nastrój, objawy lękowe lub depresyjne).

Wstrzyknięcia produktu NUCEIVA istotnie zmniejszyły głębokość zmarszczek gładziny czołowej co najmniej o 1 punkt przy maksymalnym zmarszczeniu brwi w okresie do 139 dni, według oceny przez badacza głębokości zmarszczek gładziny czołowej przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

Tabela 2: Pierwszorzędny punkt końcowy dotyczący skuteczności – wynik w skali oceny zmarszczek gładziny czołowej wynoszący 0 (brak) lub 1 (łagodne) uzyskany po 30 dniach według oceny badacza przy maksymalnym zmarszczeniu brwi, populacja PP

Osoby odpowiadające na leczenie wg pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Różnica bezwzględna		
				BOTOX w porównaniu z placebo	NUCEIVA w porównaniu z placebo	NUCEIVA w porównaniu z produktem BOTOX
Liczba	2/48	202/244	205/235			
Odsetek	4,2%	82,8%	87,2%	78,6%	83,1%	4,4%
(% CI)	(0,0; 9,8)	(78,1; 87,5)	(83,0; 91,5)	(66,5; 85,5)	(70,3; 89,4)	(-1,9; 10,8)
Wartość P				<0,001	<0,001	

Skala oceny zmarszczek gładziny czołowej (ang. Glabellar Line Scale, GLS); 0=brak zmarszczek, 1=łagodne zmarszczki, 2=umiarkowanie głębokie zmarszczki, 3=głębokie zmarszczki

Dwa dni po wstrzyknięciu 12,2% (6/49) pacjentów otrzymujących placebo, 57,0% (139/244) pacjentów otrzymujących produkt Botox i 54,2% (130/240) pacjentów otrzymujących produkt NUCEIVA badacze uznali za osoby odpowiadające na leczenie (brak zmarszczek lub łagodne zmarszczki przy maksymalnym zmarszczeniu brwi).

Tabela 3: Eksploracyjny punkt końcowy dotyczący skuteczności – wynik w skali oceny zmarszczek gładziny czołowej wynoszący 0 (brak) lub 1 (łagodne) uzyskany po 30 dniach według oceny badacza przy maksymalnym zmarszczeniu brwi u osób leczonych produktem NUCEIVA, w zależności od wyjściowego wyniku oceny w skali GLS przy maksymalnym zmarszczeniu brwi, populacja ITT

Wyjściowy wynik w skali GLS przy maksymalnym zmarszczeniu brwi	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 po 30 dniach przy maksymalnym zmarszczeniu brwi	GLS=1 po 30 dniach przy maksymalnym zmarszczeniu brwi
2 (umiarkowanie głębokie)		
Liczba	35/62	25/62
Odsetek	56,5%	40,3%
3 (głębokie)		
Liczba	41/179	108/179
Odsetek	22,9%	60,3%

Skala oceny zmarszczek gładziny czołowej (ang. Glabellar Line Scale, GLS); 0=brak zmarszczek, 1=łagodne zmarszczki, 2=umiarkowanie głębokie zmarszczki, 3=głębokie zmarszczki. Liczby podane w mianownikach odpowiadają liczbie pacjentów z określoną wyjściową głębokością zmarszczek przy maksymalnym zmarszczeniu brwi, u których uzyskano wynik w skali GLS przy maksymalnym zmarszczeniu brwi zarówno w punkcie wyjścia, jak i po 30 dniach, według oceny badacza

Tabela 4: Eksploracyjny punkt końcowy dotyczący skuteczności – wynik w skali oceny zmarszczek gładziny czołowej wynoszący 0 (brak) lub 1 (łagodne) uzyskany po 30 dniach według oceny badacza przy maksymalnym zmarszczeniu brwi u osób leczonych produktem NUCEIVA, w zależności od wyjściowej kategorii w skali GLS w spoczynku, populacja ITT

Wyjściowa kategoria w skali GLS w spoczynku	NUCEIVA (N=245)	
	GLS=0 po 30 dniach przy maksymalnym zmarszczeniu brwi	GLS=1 po 30 dniach przy maksymalnym zmarszczeniu brwi
≤1 (tj. brak zmarszczek lub łagodne zmarszczki)		
Liczba	61/103	40/103
Odsetek	59,2%	38,8%
>1 (tj. umiarkowanie głębokie lub głębokie zmarszczki)		
Liczba	15/138	93/138
Odsetek	10,9%	67,4%

Skala oceny zmarszczek gładziny czołowej (ang. Glabellar Line Scale, GLS); 0=brak zmarszczek, 1=łagodne zmarszczki, 2=umiarkowanie głębokie zmarszczki, 3=głębokie zmarszczki. Liczby podane w mianownikach odpowiadają liczbie pacjentów z określoną wyjściową głębokością zmarszczek w spoczynku, u których uzyskano również wynik w skali GLS przy maksymalnym zmarszczeniu brwi zarówno w punkcie wyjścia, jak i po 30 dniach, według oceny badacza

Wstrzyknięcia produktu NUCEIVA spowodowały także zmniejszenie głębokości zmarszczek widocznych w spoczynku (eksploracyjny punkt końcowy).

Tabela 5: Eksploracyjny punkt końcowy dotyczący skuteczności – wynik w skali oceny zmarszczek gładziny czołowej lepszy o ≥ 2 punkty po 30 dniach według oceny badacza w spoczynku, populacja PP

Osoby odpowiadające na leczenie wg eksploracyjnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności	Różnica bezwzględna					
	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	BOTOX w porównaniu z placebo	NUCEIVA w porównaniu z placebo	NUCEIVA w porównaniu z produktem BOTOX
Liczba	0/27	36/149	32/133			
Odsetek	0%	24,2%	24,1%	24,2%	24,1%	-0,1%
(% CI)	(0,0; 12,8)	(17,5; 31,8)	(17,1; 32,2)	(11,4; 32,3)	(11,3; 32,4)	(-10,1; 9,9)
Wartość P				0,003	0,003	0,984

Ilość danych z badań klinicznych fazy III dotyczących stosowania produktu NUCEIVA u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczona.

Według oceny na podstawie poprawy o 1 punkt w skali GLS, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w tym badaniu fazy III wynosił 139 dni.

W dwóch trwających 1 rok otwartych badaniach bez grupy kontrolnej wzięło udział łącznie 922 pacjentów. W czasie trwania tych badań u przeciętnego pacjenta przeprowadzono trzy sesje leczenia.

W momencie przystąpienia pacjentów do badania potwierdzono psychologiczny wpływ zmarszczek gładziny czołowej i chociaż wykazanie korzystnego wpływu na samopoczucie psychiczne nie było

możliwe, odnotowano jednak istotny wpływ na wyniki oceniane przez pacjenta w porównaniu z placebo. Ponadto wpływ produktu NUCEIVA na samopoczucie psychiczne oraz wyniki oceniane przez pacjenta były porównywalne do wyników działania produktu BOTOX, czynnego leku kontrolnego w badaniu kluczowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ten lek był niewykrywalny we krwi obwodowej po wstrzyknięciu domięśniowym w zalecanej dawce.

Nie przeprowadzono badań wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu ani eliminacji (ADME) substancji czynnej ze względu na charakter tego produktu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Szkodliwy wpływ na rozrodczość

Nie badano u zwierząt potencjalnego wpływu tego leku na płodność. U ciężarnych samic szczura podawane codziennie w okresie organogenezy (od 6. do 16. dnia ciąży) we wstrzyknięciach domięśniowych dawki wynoszące 0,5, 1 lub 4 jednostki/kg nie wywoływały istotnych zwiąanych z badanym produktem działań toksycznych u samic ani rozwój zarodka i płodu. Nie oceniano wpływu na rozwój w okresie około-/poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

50 jednostek
30 miesięcy

100 jednostek
30 miesięcy

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano, że gotowy do użycia produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania gotowego do użycia odpowiedzialność ponosi użytkownik, przy czym zwykle czas przechowywania wynosi maksymalnie

24 godziny w temperaturze 2 °C – 8°C, chyba że rekonstytucji/rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy chlorobutylowej) i uszczelką (Aluminium).

Nuceiva 100 jednostek:

Wielkość opakowania – 1 sztuka.

Nuceiva 50 jednostek:

Wielkość opakowania – 1 sztuka.

Opakowanie zbiorcze zawierające 4 fiołki (4 x 1).

Opakowanie zbiorcze zawierające 10 fiolek (10 x 1).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucję należy przeprowadzić zgodnie z zasadami aseptyki. Do rekonstytucji tego leku stosuje się roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zgodnie z opisem w poniższej tabeli dotyczącej rozcieńczania, do strzykawki pobiera się roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w ilości umożliwiającej otrzymanie roztworu gotowego do podania o stężeniu wynoszącym 4 jednostki/0,1 ml.

	Fiolka zawierająca 50 jednostek	Fiolka zawierająca 100 jednostek
Ilość rozpuszczalnika [roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań]	1,25 ml	2,5 ml
Otrzymana dawka (liczba jednostek w 0,1 ml)	4 jednostki	4 jednostki

Środkową część gumowego kapturka należy oczyścić alkoholem.

Roztwór przygotowuje się, wstrzykując powoli rozpuszczalnik do fiołki przez igłę wbity w gumowy korek i delikatnie obracając fiołkę, aby nie dopuścić do wytworzenia się piany. Należy wyrzucić fiołkę, jeżeli rozpuszczalnik nie został wciągnięty do fiołki pod wpływem próżni. Po rekonstytucji roztwór należy obejrzyć przed użyciem. Należy stosować wyłącznie klarowny, bezbarwny roztwór, który nie zawiera cząstek stałych.

Procedura bezpiecznego usuwania fiolek, strzykawek i zużytych materiałów:

Natychmiast po użyciu, przed wyrzuceniem, konieczna jest inaktywacja niezużytych pozostałości gotowego do podania roztworu produktu NUCEIVA w fiołce i (lub) w strzykawce przez dodanie 2 ml rozcieńczonego roztworu podchlorynu sodu o stężeniu 0,5% lub 1% (roztwór Javel) i należy je usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Użyte fiołki, strzykawki i materiały nie powinny być opróżniane, lecz muszą być wyrzucone do odpowiednich pojemników i usunięte jako odpady medyczne stanowiące zagrożenie biologiczne zgodnie z lokalnymi wymogami.

Zalecenia dotyczące postępowania w razie nieprzewidzianych incydentów podczas stosowania toksyny botulinowej:

W przypadku nieprzewidzianego incydentu podczas stosowania produktu wysuszonego próżniowo lub po rekonstytucji, należy natychmiast zastosować właściwe działania opisane poniżej.

- Toksyna jest bardzo wrażliwa na wysoką temperaturę i pewne substancje chemiczne.
- Rozlany płyn lub rozsypany proszek należy zetrzeć: używając chłonnego materiału nasączonego roztworem podchlorynu sodu (roztwór Javel) w przypadku produktu wysuszonego próżniowo lub suchego chłonnego materiału w przypadku produktu po rekonstytucji.
- Zanieczyszczone powierzchnie należy oczyścić używając chłonnego materiału nasączonego roztworem podchlorynu sodu (roztwór Javel), a następnie osuszyć.
- Jeśli fiolka stłucze się, należy ostrożnie zebrać odłamki szkła i zetrzeć produkt w sposób opisany powyżej, unikając skaleczenia skóry.
- W przypadku kontaktu produktu ze skórą, należy przemyć skórę roztworem podchlorynu sodu, a następnie dokładnie spłukać dużą ilością wody.
- W przypadku dostania się produktu do oczu, należy dokładnie przepłukać oczy dużą ilością wody lub roztworem do przemywania oczu.

W przypadku zakłucia się igłą (skaleczenia, ukłucia) należy postąpić w sposób opisany powyżej i podjąć odpowiednie działania medyczne.

Należy ściśle przestrzegać podanych instrukcji stosowania, przygotowania do podania i usuwania produktu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 wrzesień 2019 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(-Y) BIOLOGICZNEJ(-YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH) ORAZ WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(-Y) BIOLOGICZNEJ(-YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH) ORAZ WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) biologicznej substancji czynnej(-ych)

Daewoong Pharmaceutical Co. Limited

35-14 Jeyakgongdan 4-gil

Hyangnam-eup

Hwaseong-si

Gyeonggi-do

18623

REPUBLIKA KOREI

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

Evolus Pharma B.V.

Apollolaan 151

1077 AR Amsterdam

HOLANDIA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE/50 jednostek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUCEIVA 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda fiolka zawiera 50 jednostek toksyny botulinowej typu A.
Po rekonstytucji 0,1 ml roztworu zawiera 4 jednostki.
Jednostki toksyny botulinowej tego produktu nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami toksyny botulinowej innych produktów.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina ludzka, sodu chlorek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe.
Do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1364/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE/50 jednostek – KARTON ZEWNĘTRZNY OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERA BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUCEIVA 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda fiolka zawiera 50 jednostek toksyny botulinowej typu A.
Po rekonstytucji 0,1 ml roztworu zawiera 4 jednostki.
Jednostki toksyny botulinowej tego produktu nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami toksyny botulinowej innych produktów.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina ludzka, sodu chlorek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze: 4 (4 x 1) fiolki
Opakowanie zbiorcze: 10 (10 x 1) fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe.
Do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE/50 jednostek – OPAKOWANIE POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIE ZAWIERA BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUCEIVA 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda fiolka zawiera 50 jednostek toksyny botulinowej typu A.
Po rekonstytucji 0,1 ml roztworu zawiera 4 jednostki.
Jednostki toksyny botulinowej tego produktu nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami toksyny botulinowej innych produktów.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina ludzka, sodu chlorek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.
1 fiolka. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe.
Do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA/50 jednostek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

NUCEIVA 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
toksyna botulinowa typu A
Podanie domięśniowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 jednostek

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE/100 jednostek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUCEIVA 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
toksyna botulinowa typu A

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 jednostek toksyny botulinowej typu A.
Po rekonstytucji 0,1 ml roztworu zawiera 4 jednostki.
Jednostki toksyny botulinowej tego produktu nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami
toksyny botulinowej innych produktów.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina ludzka, sodu chlorek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe
Do użytku jednorazowego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WYSTĘPUJĄ

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1364/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA/100 jednostek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NUCEIVA 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A
domięśniowo

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 jednostek

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

NUCEIVA 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Toksyna botulinowa typu A

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek NUCEIVA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NUCEIVA
3. Jak stosować lek NUCEIVA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NUCEIVA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NUCEIVA i w jakim celu się go stosuje

NUCEIVA zawiera substancję czynną toksynę botulinową typu A.

Zapobiega ona kurczeniu się mięśni, prowadząc do ich tymczasowego porażenia. Jej działanie polega na hamowaniu impulsów nerwowych przekazywanych do mięśni, w które została wstrzyknięta.

Lek NUCEIVA jest stosowany w celu uzyskania tymczasowej poprawy wyglądu pionowych zmarszczek między brwiami. Stosuje się go u osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat, u których te zmarszczki na twarzy mają istotny wpływ psychologiczny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NUCEIVA

Kiedy nie stosować leku NUCEIVA:

jeśli pacjent ma uczulenie na toksynę botulinową typu A lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli pacjent choruje na miastenię rzekomoporaźną lub zespół Lamberta-Eatona (przewlekłe choroby mięśni);
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie lub odczyn zapalny w proponowanych miejscach wstrzyknięcia między brwiami i nad brwiami (jak pokazano na rysunku 1).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działania niepożądane przypuszczalnie związane z rozprzestrzenianiem się toksyny do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia mogą występować bardzo rzadko (np. osłabienie mięśni, zaburzenia przełykania, przedostania się płynu lub pokarmu do dróg oddechowych). U pacjentów otrzymujących lek w zalecanych dawkach może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni.

Miejscowy ból, stan zapalny/obrzęk, nieprawidłowe czucie (parestezja), zmniejszone czucie (hipoestezja), tkliwość, wysypka (rumień), miejscowe zakażenie, krwawienie i (lub) siniaki były związane ze wstrzyknięciem. Ból związany z wkłuciem igły i (lub) niepokój powodowały reakcje wazowagalne, takie jak błądź, nudności, pocenie się, niewyraźne widzenie, szybkie bicie serca,

zawroty głowy, omdlenia i (lub) tymczasowy spadek ciśnienia krwi powodujący zawroty głowy lub omdlenia.

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku zauważenia trudności z przełykaniem, mówieniem lub oddychaniem po zastosowanym leczeniu.

- Ten lek nie jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami przełykania (dysfagia) i oddychania, występującymi niedawno lub w przeszłości, które w opinii lekarza uniemożliwiają bezpieczne podanie produktu.
- Podanie leku zbyt częste lub w nadmiernych dawkach może prowadzić do powstania przeciwciał. Powstanie przeciwciał może spowodować brak działania toksyny botulinowej typu A, nawet w przypadku innych zastosowań.
- Bardzo rzadko po wstrzyknięciu toksyny botulinowej może wystąpić reakcja alergiczna. Objawy mogą obejmować reakcje skórne, w tym pokrzywkę i swędzenie oraz zaczerwienienie lub błądź skóry, obrzęk oczu, warg, jamy ustnej lub gardła, słabe i szybkie tętno, zawroty głowy oraz świszczący oddech lub duszność.
- Po leczeniu możliwe jest opadnięcie powieki.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- wystąpiły problemy po wcześniejszych wstrzyknięciach toksyny botulinowej;
- miesiąc po pierwszej sesji leczenia nie widać istotnej poprawy wyglądu zmarszczek;
- u pacjenta występują pewne choroby układu nerwowego (takie jak stwardnienie zanikowe boczne lub neuropatia ruchowa);
- u pacjenta występuje zakaźenie lub odczyn zapalny w proponowanych miejscach wstrzyknięcia;
- stwierdzono osłabienie lub zanik mięśni, do których ma być wstrzyknięty lek;
- u pacjenta występują zaburzenia krwawienia, ze względu na możliwość powstania siniaków po wstrzyknięciu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tego leku u osób w wieku poniżej 18 lat.

Lek NUCEIVA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie zaleca się stosowania toksyny botulinowej w skojarzeniu z antybiotykami aminoglikozydowymi, spektynomycyną ani innymi lekami zakłócającymi przewodzenie impulsów nerwowych do mięśni.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentowi niedawno wstrzyknięto lek zawierający toksynę botulinową (substancję czynną leku NUCEIVA), ponieważ może to spowodować nadmierne nasilenie działania tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży ani u kobiet zdolnych do urodzenia dzieci, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Ten lek nie jest zalecany u kobiet karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na osłabienie mięśni, zawroty głowy i zaburzenia widzenia spowodowane przez lek prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być niebezpieczne. Nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn dopóki te działania nie ustąpią.

Lek NUCEIVA zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek NUCEIVA

Jednostki dawkowania leku NUCEIVA nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami dawkowania oznaczonymi dla innych leków zawierających toksynę botulinową.

Ten lek powinien być wstrzykiwany wyłącznie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w leczeniu zmarszczek gładziny czołowej widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

Zazwyczaj stosowana dawka leku NUCEIVA to 20 jednostek. W każde z 5 miejsc wstrzyknięcia będzie wstrzyknięta zalecana objętość tego leku, wynosząca 0,1 mililitra (ml) (4 jednostki).

Zmniejszenie głębokości zmarszczek między brwiami zazwyczaj widoczne jest w ciągu kilku dni po leczeniu.

O odstępie czasu między sesjami leczenia decyduje lekarz prowadzący.

Sposób wstrzykiwania leku NUCEIVA

Ten lek wstrzykiwany jest w mięśnie (domięśniowo) bezpośrednio w miejscu, w którym występują zmiany, powyżej brwi i między nimi.

Po odtworzeniu lek NUCEIVA powinien być stosowany wyłącznie do leczenia jednego pacjenta podczas jednej sesji.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Na ogół działania niepożądane występują w ciągu kilku pierwszych dni po wstrzyknięciu i są przemijające. Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek trudności z oddychaniem, przełykaniem lub mówieniem po podaniu tego leku.

W razie wystąpienia pokrzywki, obrzęku, w tym obrzęku twarzy lub gardła, świszczącego oddechu, zasłabnięcia lub duszności, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, ponieważ mogą to być objawy reakcji alergicznej.

Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych określa się według następujących kategorii:

Często (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 10)	Ból głowy, zaburzenia równowagi mięśniowej powodujące uniesienie lub asymetrię brwi, opadanie powiek, siniak w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 100)	Zaburzenia czucia, uczucie dyskomfortu związane z głową, suchość oczu, obrzęk powiek, opuchlizna oczu, drganie mięśni oraz zaczerwienienie, ból i mrowienie w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niewymienione w niniejszej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek NUCEIVA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nieotwarta fiolka

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pudełku po: EXP.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NUCEIVA

- Substancją czynną leku jest: 50 jednostek toksyny botulinowej typu A.
- Pozostałe składniki to albumina ludzka i sodu chlorek.

Jak wygląda lek NUCEIVA i co zawiera opakowanie

Lek NUCEIVA jest dostępny w postaci białego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolce z przezroczystego szkła.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę lub 4 fiołki (4 x 1) lub 10 fiolek (10 x 1).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

INFORMACJE PRZEZNACZONE WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU
MEDYCZNEGO:

Jednostki toksyny botulinowej tego produktu nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami toksyny botulinowej innych produktów. Zalecane dawki wyrażone w jednostkach różnią się od dawek innych produktów zawierających toksynę botulinową.

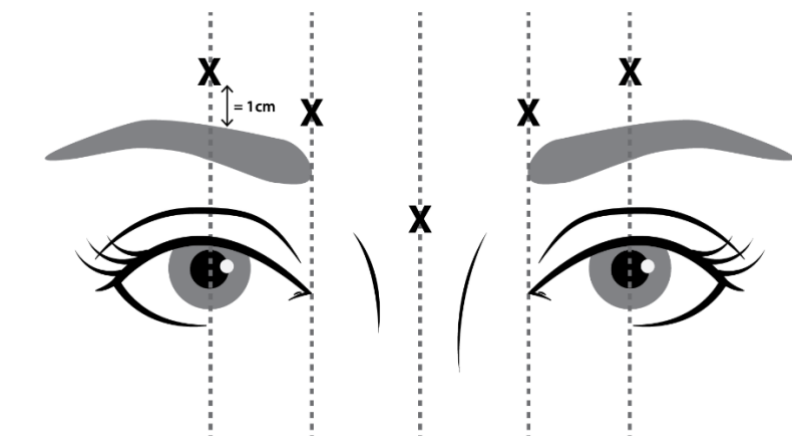
Rekonstytucję należy przeprowadzić zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, a zwłaszcza z zastosowaniem techniki aseptycznej. Do rekonstytucji produktu NUCEIVA stosuje się roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Do strzykawki pobiera się roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w ilości 1,25 ml umożliwiającej otrzymanie roztworu gotowego do wstrzyknięcia o stężeniu wynoszącym 4 jednostki/0,1 ml.

Ilość rozpuszczalnika dodawanego do fiolki zawierającej 50 jednostek [roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań]	Otrzymana dawka (liczba jednostek w 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 jednostki

Środkową część gumowego kapturka należy oczyścić alkoholem. Powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki przez igłę wbitą w gumowy korek i delikatnie obracać fiolkę, aby nie dopuścić do wytworzenia się piany. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli rozpuszczalnik nie został wciągnięty do fiolki pod wpływem próżni. Po rekonstytucji roztwór należy obejrzeć przed użyciem aby sprawdzić, czy jest klarowny, bezbarwny i nie zawiera cząstek stałych.

Po rekonstytucji produkt NUCEIVA (50 jednostek/1,25 ml) wstrzykuje się przy użyciu sterylnej igły rozmiaru 30 G. W każde z 5 miejsc wstrzyknięcia podaje się cztery jednostki (4 jednostki/0,1 ml) (patrz Rysunek 1): 2 wstrzyknięcia w każdy mięsień marszczący brwi (część przyśrodkowa dolna i przyśrodkowa górna) oraz 1 wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa, co daje całkowitą dawkę wynoszącą 20 jednostek.

Rysunek 1 Punkty wstrzyknięć



Aby ograniczyć ryzyko wystąpienia powikłania w postaci opadnięcia powieki należy podjąć następujące kroki:

- unikać wstrzyknięć w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej, zwłaszcza u pacjentów z większą grupą mięśni obniżających brwi;

- wstrzyknięcia w części bocznej mięśnia marszczącego brwi wykonywać co najmniej 1 cm ponad krawędzią kostną łuku nadoczołowego;
- upewnić się, że wstrzykiwana objętość /dawka jest właściwa i ograniczona do minimum tam, gdzie to możliwe.

Procedura bezpiecznego usuwania fiolek, strzykawek i zużytych materiałów:

Natychmiast po użyciu, przed wyrzuceniem konieczna jest inaktywacja niezużytych pozostałości gotowego do wstrzyknięcia roztworu produktu NUCEIVA w fiolce i (lub) w strzykawce przez dodanie 2 ml rozcieńczonego roztworu podchlorynu sodu o stężeniu 0,5% lub dostępnego 1% roztworu chloru. Po inaktywacji usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Użyte fiolki, strzykawki i zużyte materiały nie powinny być opróżniane, lecz muszą być wyrzucone do odpowiednich pojemników i usunięte zgodnie z lokalnymi wymogami.

Zalecenia dotyczące postępowania w razie nieprzewidzianych incydentów podczas stosowania toksyny botulinowej:

W przypadku nieprzewidzianego incydentu podczas stosowania produktu wysuszonego próżniowo lub po rekonstytucji należy natychmiast zastosować właściwe działania opisane poniżej.

- Toksyna jest bardzo wrażliwa na wysoką temperaturę i pewne substancje chemiczne.
- Rozlany płyn lub rozsypany proszek należy zetrzeć, używając chłonnego materiału nasączonego roztworem podchlorynu sodu (roztwór Javel) w przypadku produktu wysuszonego próżniowo lub suchego chłonnego materiału w przypadku produktu po rekonstytucji.
- Zanieczyszczone powierzchnie należy oczyścić, używając chłonnego materiału nasączonego roztworem podchlorynu sodu (roztwór Javel), a następnie osuszyć.
- Jeśli fiolka stłucze się, należy ostrożnie zebrać odłamki szkła i zetrzeć produkt w sposób opisany powyżej, unikając skaleczenia skóry.
- W przypadku kontaktu produktu ze skórą, należy przemyć skórę roztworem podchlorynu sodu, a następnie dokładnie spłukać dużą ilością wody.
- W przypadku dostania się produktu do oczu należy dokładnie przepłukać oczy dużą ilością wody lub roztworem do przemywania oczu.
- W przypadku zakłucia się igłą (skaleczenia, ukłucia), należy postąpić w sposób opisany powyżej i podjąć odpowiednie działania medyczne w zależności od wstrzykniętej dawki.

Należy ściśle przestrzegać podanych instrukcji stosowania, przygotowania do podania i usuwania produktu.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

NUCEIVA 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Toksyna botulinowa typu A

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek NUCEIVA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NUCEIVA
3. Jak stosować lek NUCEIVA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NUCEIVA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NUCEIVA i w jakim celu się go stosuje

NUCEIVA zawiera substancję czynną toksynę botulinową typu A.

Zapobiega ona kurczeniu się mięśni, prowadząc do ich tymczasowego porażenia. Jej działanie polega na hamowaniu impulsów nerwowych przekazywanych do mięśni, w które została wstrzyknięta.

Lek NUCEIVA jest stosowany w celu uzyskania tymczasowej poprawy wyglądu pionowych zmarszczek między brwiami. Stosuje się go u osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat, u których te zmarszczki na twarzy mają istotny wpływ psychologiczny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NUCEIVA

Kiedy nie stosować leku NUCEIVA:

jeśli pacjent ma uczulenie na toksynę botulinową typu A lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli pacjent choruje na miastenię rzekomoporaźną lub zespół Lamberta-Eatona (przewlekłe choroby mięśni);
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie lub odczyn zapalny w proponowanych miejscach wstrzyknięcia między brwiami i nad brwiami (jak pokazano na rysunku 1).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działania niepożądane przypuszczalnie związane z rozprzestrzenianiem się toksyny do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia mogą występować bardzo rzadko (np. osłabienie mięśni, zaburzenia przełykania, przedostania się płynu lub pokarmu do dróg oddechowych). U pacjentów otrzymujących lek w zalecanych dawkach może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni.

Miejscowy ból, stan zapalny/obrzęk, nieprawidłowe czucie (parestezja), zmniejszone czucie (hipoestezja), tkliwość, wysypka (rumień), miejscowe zakażenie, krwawienie i (lub) siniaki były związane ze wstrzyknięciem. Ból związany z wkłuciem igły i (lub) niepokój powodowały reakcje wazowagalne, takie jak błądność, nudności, pocenie się, niewyraźne widzenie, szybkie bicie serca,

zawroty głowy, omdlenia i (lub) tymczasowy spadek ciśnienia krwi powodujący zawroty głowy lub omdlenia.

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku zauważenia trudności z przełykaniem, mówieniem lub oddychaniem po zastosowanym leczeniu.

- Ten lek nie jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami przełykania (dysfagia) i oddychania, występującymi niedawno lub w przeszłości, które w opinii lekarza uniemożliwiają bezpieczne podanie produktu.
- Podanie leku zbyt częste lub w nadmiernych dawkach może prowadzić do powstania przeciwciał. Powstanie przeciwciał może spowodować brak działania toksyny botulinowej typu A, nawet w przypadku innych zastosowań. Aby temu zapobiec, należy zachować odstęp wynoszący co najmniej trzy miesiące pomiędzy poszczególnymi dawkami.
- Bardzo rzadko po wstrzyknięciu toksyny botulinowej może wystąpić reakcja alergiczna. Objawy mogą obejmować reakcje skórne, w tym pokrzywkę i swędzenie oraz zaczerwienienie lub błądź skóry, obrzęk oczu, warg, jamy ustnej lub gardła, słabe i szybkie tętno, zawroty głowy oraz świszczący oddech lub duszność.
- Po leczeniu możliwe jest opadnięcie powieki.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- wystąpiły problemy po wcześniejszych wstrzyknięciach toksyny botulinowej;
- miesiąc po pierwszej sesji leczenia nie widać istotnej poprawy wyglądu zmarszczek;
- u pacjenta występują pewne choroby układu nerwowego (takie jak stwardnienie zanikowe boczne lub neuropatia ruchowa);
- u pacjenta występuje zakaźenie lub odczyn zapalny w proponowanych miejscach wstrzyknięcia;
- stwierdzono osłabienie lub zanik mięśni, do których ma być wstrzyknięty lek;
- u pacjenta występują zaburzenia krwawienia, ze względu na możliwość powstania siniaków po wstrzyknięciu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tego leku u osób w wieku poniżej 18 lat.

Lek NUCEIVA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie zaleca się stosowania toksyny botulinowej w skojarzeniu z antybiotykami aminoglikozydowymi, spektynomycyną ani innymi lekami zakłócającymi przewodzenie impulsów nerwowych do mięśni.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentowi niedawno wstrzyknięto lek zawierający toksynę botulinową (substancję czynną leku NUCEIVA), ponieważ może to spowodować nadmierne nasilenie działania tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży ani u kobiet zdolnych do urodzenia dzieci, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Ten lek nie jest zalecany u kobiet karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ze względu na osłabienie mięśni, zawroty głowy i zaburzenia widzenia spowodowane przez lek prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn może być niebezpieczne. Nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn dopóki te działania nie ustąpią.

Lek NUCEIVA zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek NUCEIVA

Jednostki dawkovania leku NUCEIVA nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami dawkovania oznaczonymi dla innych leków zawierających toksynę botulinową.

Ten lek powinien być wstrzykiwany wyłącznie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w leczeniu zmarszczek gładziny czołowej widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

Zazwyczaj stosowana dawka leku NUCEIVA to 20 jednostek. W każde z 5 miejsc wstrzyknięcia będzie wstrzyknięta zalecana objętość tego leku, wynosząca 0,1 mililitra (ml) (4 jednostki).

Zmniejszenie głębokości zmarszczek między brwiami zazwyczaj widoczne jest w ciągu kilku dni po leczeniu.

O odstępie czasu między sesjami leczenia decyduje lekarz prowadzący.

Sposób wstrzykiwania leku NUCEIVA

Ten lek wstrzykiwany jest w mięśnie (domięśniowo) bezpośrednio w miejscu, w którym występują zmiany, powyżej brwi i między nimi.

Po odtworzeniu lek NUCEIVA powinien być stosowany wyłącznie do leczenia jednego pacjenta podczas jednej sesji.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Na ogół działania niepożądane występują w ciągu kilku pierwszych dni po wstrzyknięciu i są przemijające. Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek trudności z oddychaniem, przełykaniem lub mówieniem po podaniu tego leku.

W razie wystąpienia pokrzywki, obrzęku, w tym obrzęku twarzy lub gardła, świszczącego oddechu, zastąpienia lub duszności, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, ponieważ mogą to być objawy reakcji alergicznej.

Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych określa się według następujących kategorii:

Często (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 10)	Ból głowy, zaburzenia równowagi mięśniowej powodujące uniesienie lub asymetrię brwi, opadanie powiek, siniak w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 100)	Zaburzenia czucia, uczucie dyskomfortu związane z głową, suchość oczu, obrzęk powiek, opuchlizna oczu, drżenie mięśni oraz zaczerwienienie, ból i mrowienie w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niewymienione w niniejszej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek NUCEIVA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nieotwarta fiolka

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pudełku po: EXP.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NUCEIVA

- Substancją czynną leku jest: 100 jednostek toksyny botulinowej typu A.
- Pozostałe składniki to albumina ludzka i sodu chlorek.

Jak wygląda lek NUCEIVA i co zawiera opakowanie

Lek NUCEIVA jest dostępny w postaci białego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolce z przezroczystego szkła.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

INFORMACJE PRZEZNACZONE WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU
MEDYCZNEGO:

Jednostki toksyny botulinowej tego produktu nie mogą być stosowane zamiennie z jednostkami toksyny botulinowej innych produktów. Zalecane dawki wyrażone w jednostkach różnią się od dawek innych produktów zawierających toksynę botulinową.

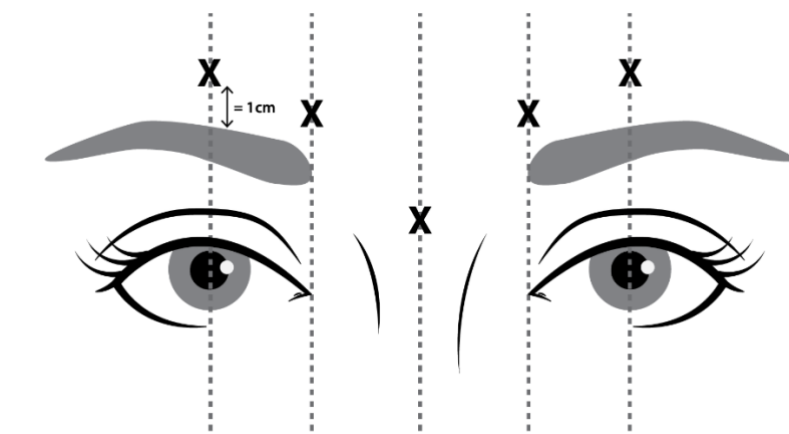
Rekonstytucję należy przeprowadzić zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, a zwłaszcza z zastosowaniem techniki aseptycznej. Do rekonstytucji produktu NUCEIVA stosuje się roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Do strzykawki pobiera się roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w ilości 2,5 ml umożliwiającej otrzymanie roztworu gotowego do wstrzyknięcia o stężeniu wynoszącym 4 jednostki/0,1 ml.

Ilość rozpuszczalnika dodawanego do fiolki zawierającej 100 jednostek [roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań]	Otrzymana dawka (liczba jednostek w 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 jednostki

Środkową część gumowego kapturka należy oczyścić alkoholem. Powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki przez igłę wbitą w gumowy korek i delikatnie obracać fiolkę, aby nie dopuścić do wytworzenia się piany. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli rozpuszczalnik nie został wciągnięty do fiolki pod wpływem próżni. Po rekonstytucji roztwór należy obejrzeć przed użyciem aby sprawdzić, czy jest klarowny, bezbarwny i nie zawiera cząstek stałych.

Po rekonstytucji produkt NUCEIVA (100 jednostek/2,5 ml) wstrzykuje się przy użyciu sterylnej igły rozmiaru 30 G. W każde z 5 miejsc wstrzyknięcia podaje się cztery jednostki (4 jednostki/0,1 ml) (patrz Rysunek 1): 2 wstrzyknięcia w każdy mięsień marszczący brwi (część przyśrodkowa dolna i przyśrodkowa górna) oraz 1 wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa, co daje całkowitą dawkę wynoszącą 20 jednostek.

Rysunek 1 Punkty wstrzyknięć



Aby ograniczyć ryzyko wystąpienia powikłania w postaci opadnięcia powieki należy podjąć następujące kroki:

- unikać wstrzyknięć w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej, zwłaszcza u pacjentów z większą grupą mięśni obniżających brwi;

- wstrzyknięcia w części bocznej mięśnia marszczącego brwi wykonywać co najmniej 1 cm ponad krawędzią kostną łuku nadoczołowego;
- upewnić się, że wstrzykiwana objętość /dawka jest właściwa i ograniczona do minimum tam, gdzie to możliwe.

Procedura bezpiecznego usuwania fiolek, strzykawek i zużytych materiałów:

Natychmiast po użyciu, przed wyrzuceniem konieczna jest inaktywacja niezużytych pozostałości gotowego do wstrzyknięcia roztworu produktu NUCEIVA w fiolce i (lub) w strzykawce przez dodanie 2 ml rozcieńczonego roztworu podchlorynu sodu o stężeniu 0,5% lub dostępnego 1% roztworu chloru. Po inaktywacji usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Użyte fiolki, strzykawki i zużyte materiały nie powinny być opróżniane, lecz muszą być wyrzucone do odpowiednich pojemników i usunięte zgodnie z lokalnymi wymogami.

Zalecenia dotyczące postępowania w razie nieprzewidzianych incydentów podczas stosowania toksyny botulinowej:

W przypadku nieprzewidzianego incydentu podczas stosowania produktu wysuszonego próżniowo lub po rekonstytucji należy natychmiast zastosować właściwe działania opisane poniżej.

- Toksyna jest bardzo wrażliwa na wysoką temperaturę i pewne substancje chemiczne.
- Rozlany płyn lub rozsypany proszek należy zetrzeć, używając chłonnego materiału nasączonego roztworem podchlorynu sodu (roztwór Javel) w przypadku produktu wysuszonego próżniowo lub suchego chłonnego materiału w przypadku produktu po rekonstytucji.
- Zanieczyszczone powierzchnie należy oczyścić, używając chłonnego materiału nasączonego roztworem podchlorynu sodu (roztwór Javel), a następnie osuszyć.
- Jeśli fiolka stłucze się, należy ostrożnie zebrać odłamki szkła i zetrzeć produkt w sposób opisany powyżej, unikając skaleczenia skóry.
- W przypadku kontaktu produktu ze skórą, należy przemyć skórę roztworem podchlorynu sodu, a następnie dokładnie spłukać dużą ilością wody.
- W przypadku dostania się produktu do oczu należy dokładnie przepłukać oczy dużą ilością wody lub roztworem do przemywania oczu.
- W przypadku zakłucia się igłą (skaleczenia, ukłucia), należy postąpić w sposób opisany powyżej i podjąć odpowiednie działania medyczne w zależności od wstrzykniętej dawki.

Należy ściśle przestrzegać podanych instrukcji stosowania, przygotowania do podania i usuwania produktu.