

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NUCEIVA 50 jednotek prášek pro injekční roztok
NUCEIVA 100 jednotek prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje toxinum botulinicum typus A 50 jednotek produkovaného bakterií *Clostridium botulinum*.

Jedna injekční lahvička obsahuje toxinum botulinicum typus A 100 jednotek produkovaného bakterií *Clostridium botulinum*.

0,1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 4 jednotky.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NUCEIVA je indikován k dočasnému zlepšení vzhledu středně závažných až závažných svislých vrásek mezi obočím viditelných při maximálním zamračení (glabelární vrásky) u dospělých do 65 let, pokud závažnost těchto vrásek má na pacienta významný psychologický dopad.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek NUCEIVA mohou podávat pouze lékaři, kteří mají odpovídající kvalifikaci a zkušenosti s léčbou glabelárních vrásek a s používáním požadovaného vybavení.

Dávkování

Doporučenou dávkou na jedno místo vpichu jsou 4 jednotky/0,1 ml. Pět míst vpichu (viz obrázek 1): 2 injekce do každého *musculus corrugator* (zdola a shora do střední části) a 1 injekce do *musculus procerus*, čímž je dosaženo celkové dávky 20 jednotek.

Jednotky botulotoxinu nejsou mezi jednotlivými léčivými přípravky zaměnitelné. Doporučené dávky se liší od jiných přípravků obsahujících botulotoxin.

Pokud se po počáteční léčbě nevyskytnou nežádoucí účinky, může být proveden další cyklus léčby, a to s odstupem minimálně 3 měsíců mezi počáteční a opakovanou léčbou.

V případě selhání léčby (při maximálním zamračení není patrné žádné zlepšení vzhledu glabelárních vrásek) lze po 1 měsíci od prvního cyklu léčby zvážit toto:

- analýza příčin selhání, například nevhodná injekční technika, podání do nesprávných svalů nebo tvorba protilátek neutralizujících botulotoxin,
- opětovné vyhodnocení vhodnosti léčby botulotoxinem typu A.

Účinnost a bezpečnost opakovaných injekcí nebyla hodnocena pro dobu delší než 12 měsíců.

Starší osoby

U pacientů starších 65 let jsou o tomto přípravku k dispozici pouze omezené klinické údaje (viz bod 5.1). Tento přípravek se u pacientů starších 65 let nedoporučuje používat.

Pediatrická populace

Použití tohoto přípravku u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Intramuskulární podání.

Po rekonstituci je třeba přípravek NUCEIVA použít k léčbě pouze jednoho pacienta během jednoho sezení.

Opatření, která je třeba přijmout před manipulací s léčivým přípravkem nebo jeho podáním

Návod k použití, opatření před manipulací s tímto léčivým přípravkem nebo jeho podáním a pokyny ohledně zacházení s injekčními lahvičkami tohoto léčivého přípravku a jejich likvidace viz bod 6.6.

Je třeba zajistit, aby při podání tohoto přípravku do svislých vrásek mezi obočím viditelných při maximálním zamračení (rovněž známých jako glabelární vrásky) nedošlo k jeho injekčnímu podání do krevní cévy (viz bod 4.4).

Bezprostředně po podání je třeba se vyhnout fyzické manipulaci v místě vpichu (například mnutí).

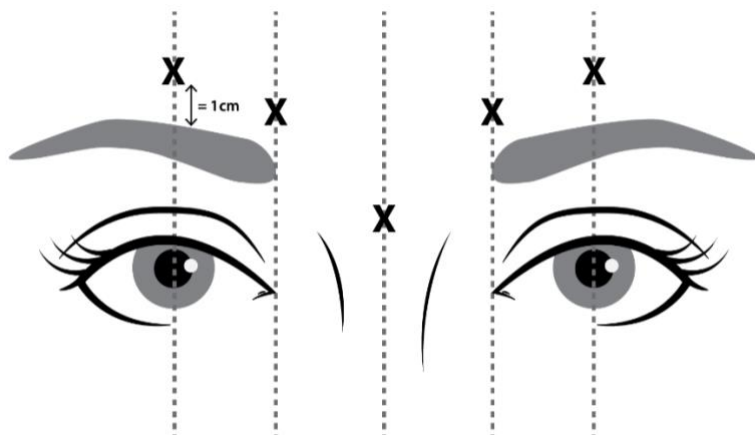
Pokyny pro podání v případě glabelárních vrásek viditelných při maximálním zamračení

Rekonstituovaný přípravek NUCEIVA (50 jednotek/1,25 ml, 100 jednotek/2,5 ml) se aplikuje pomocí sterilní jehly o velikosti 30 G.

Aby se snížilo riziko komplikace v podobě ptózy očních víček, je třeba postupovat takto:

- 2 injekce se aplikují do každého *musculus corrugator* (zdola a shora do střední části) a 1 injekce do *musculus procerus*, čímž je dosaženo celkové dávky 20 jednotek.
- Je třeba se vyvarovat podání přípravku v blízkosti *musculus levator palpebrae superioris*, zejména u pacientů s výraznějšími depresory obočí.
- Injekce do laterálního *musculus corrugator* se aplikují alespoň 1 cm nad hranu orbity.

Obrázek 1: Místa vpichu



4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Celkové poruchy svalové činnosti (například myasthenia gravis nebo Eatonův-Lambertův syndrom).

Infekce nebo zánět v navrhovaných místech vpichu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Před podáním tohoto přípravku je třeba rozumět anatomii a anatomickým znakům *musculus corrugator supercilii* a okolním cévním a nervovým strukturám v oblasti glabely. Je třeba se vyvarovat injekčního podání do zranitelných anatomických struktur, jako jsou nervy a krevní cévy.

S injekčním podáním jsou spojovány lokalizovaná bolest, zánět, parestezie, hypestezie, citlivost, otok/edém, erytém, lokalizovaná infekce, krvácení a/nebo hematoma. Bolest a/nebo úzkost jako reakce na injekční stříkačku s jehlou vedou k vazovagálním reakcím, včetně přechodné symptomatické hypotenze a synkopy.

Pokud je cílový sval výrazně oslabený či atrofovaný, je zapotřebí postupovat opatrně.

Je nutné zajistit, aby při podání tohoto přípravku do glabelárních vrásek viditelných při maximálním zamračení nedošlo k jeho injekčnímu podání do krevní cévy (viz bod 4.2).

Po ošetření existuje riziko ptózy očních víček (viz bod 4.2).

Pokud předchozí injekce botulotoxinu vedly ke komplikacím, je zapotřebí obezřetnosti.

Krvácivé poruchy

Při použití tohoto přípravku u pacientů s krvácivými poruchami je zapotřebí obezřetnosti, neboť podání injekce může vést ke vzniku hematoma.

Lokální a vzdálené šíření účinků toxinu

Nežádoucí reakce, které pravděpodobně souvisejí s šířením toxinu do míst vzdálených od místa podání, jsou u botulotoxinu hlášeny velmi vzácně (viz bod 4.8). Potíže s polykáním a dýcháním jsou závažné a mohou být příčinou úmrtí. Injekční podání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů s anamnézou dysfagie a aspirace.

Pokud se vyskytnou poruchy polykání, řeči nebo dýchání, je třeba, aby pacienti či pečovatelé okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Již přítomné neuromuskulární poruchy

U pacientů s nerozpoznanými neuromuskulárními poruchami může v důsledku podání obvyklých dávek botulotoxinu typu A existovat zvýšené riziko klinicky významných systémových účinků, včetně závažné dysfagie a nedostatečnosti dýchacích cest. V některých z těchto případů trvala dysfagie několik měsíců a vyžadovala zavedení žaludeční vyživovací sondy (viz bod 4.3).

Obezřetnosti je rovněž zapotřebí při použití botulotoxinu typu A k léčbě pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou nebo periferními neuromuskulárními poruchami.

Hypersenzitivní reakce

Po injekčním podání botulotoxinu se může velmi vzácně vyskytnout anafylaktická reakce. Je proto nutné, aby byl k dispozici epinefrin (adrenalin) nebo jiné opatření proti anafylaxi.

Tvorba protilátek

Během léčby botulotoxinem může dojít k tvorbě protilátek proti botulotoxinu typu A. Některé z těchto protilátek mají neutralizující účinek, a mohou tudíž vést k selhání léčby botulotoxinem typu A.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Účinek botulotoxinu může být teoreticky potencován aminoglykosidovými antibiotiky, spektinomycinem nebo jinými léčivými přípravky, které interferují s neuromuskulárním přenosem (například léčivými přípravky blokujícími neuromuskulární přenos).

Účinek podání více botulotoxinů různých sérotypů současně nebo v rozmezí několika měsíců není znám. Nadměrná neuromuskulární slabost může být zhoršena podáním jiného botulotoxinu před odezněním účinků dříve podaného botulotoxinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání botulotoxinu typu A těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání tohoto přípravku se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda je botulotoxin typu A vylučován do lidského mateřského mléka. Tento přípravek se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Účinek tohoto přípravku na fertilitu u člověka není znám. Byly však prokázány účinky jiného botulotoxinu typu A na fertilitu samců a samic zvířat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento přípravek má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Existuje potenciální riziko astenie, svalové slabosti, závratě nebo poruch zraku, což může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Po léčbě tímto přípravkem se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky včetně ptózy očních víček, imunitní reakce, šíření toxinu do míst vzdálených od místa podání, rozvoje či zhoršení neuromuskulárních poruch a hypersenzitivních reakcí. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v průběhu léčby jsou bolest hlavy, která se vyskytuje u 9 % pacientů, a ptóza očních víček, která se vyskytuje u 1 % pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 Nežádoucí účinky spojené s přípravkem NUCEIVA jsou rozříděny podle tříd orgánových systémů a frekvence takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Deprese	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Závrať, migréna, poruchy svalového tonu, porucha řeči	Méně časté
	Dysestezie, mírná bolest hlavy, hypestezie, parestezie, poruchy čítí	Vzácné
Poruchy oka	Ptóza očních víček	Časté
	Astenopie, blefarospasmus, ptóza obočí, edém očního víčka, otok oka, rozmazané vidění	Méně časté
	Diplopie, suché oko, sensorická porucha očního víčka	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Vzácné
Cévní poruchy	Zrudnutí	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus	Méně časté
	Kožní cysta, erytém, fotosenzitivní reakce, kožní rezistence, napjatost kůže	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové fascikulace, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest šíje	Vzácné

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vznik hematomu v místě aplikace, onemocnění podobné chřipce, hematom v místě vpichu, bolest v místě vpichu, otok v místě vpichu	Časté
	V místě vpichu: erytém, parestezie, pruritus, bolest, citlivost	Vzácné
Vyšetření	Vyšetření nitroočního tlaku	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Kontuze	Méně časté
	Otok po zákroku, bolest hlavy spojená se zákrokem	Vzácné

Poznámka: Z 1 659 osob ošetřených přípravkem NUCEIVA se vzácné nežádoucí účinky vyskytly pouze u 1 osoby. Méně časté nežádoucí účinky se vyskytly u 2 až 7 osob.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v souvislosti s aplikací

Nežádoucí účinky v souvislosti s aplikací, které byly hlášeny po podání tohoto přípravku, jsou z hlediska jednotlivých typů účinků méně časté, souhrnně vzato pak časté. Zahrnují vznik hematomu v místě aplikace a v místě vpichu, bolest v místě vpichu a otok v místě vpichu. Mezi vzácně hlášené nežádoucí účinky v místě vpichu patří erytém, parestezie, pruritus, bolest a citlivost.

Nežádoucí účinky třídy látek botulotoxiny typu A

Svalová atrofie

Svalovou atrofií lze očekávat při opakované léčbě botulinem po flacidní paralýze ošetřovaných svalů.

Šíření toxinu

Nežádoucí účinky, které pravděpodobně souvisejí s šířením toxinu do míst vzdálených od místa podání (například svalová slabost, potíže s dýcháním, dysfagie či zácpa), byly u botulotoxinu hlášeny velmi vzácně (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

Po injekčním podání botulotoxinu se může velmi vzácně vyskytnout anafylaktická reakce. Je proto nutné, aby byl k dispozici epinefrin (adrenalin) nebo jiné opatření proti anafylaxi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Známky předávkování nemusí být patrné bezprostředně po podání injekce. V případě náhodného injekčního podání nebo požití je třeba, aby pacienta několik dní sledoval lékař z hlediska známek a příznaků celkové slabosti nebo svalové paralýzy. U pacientů vykazujících příznaky otravy botulotoxinem typu A (celková slabost, ptóza, diplopie, poruchy polykání a řeči nebo paréza dýchacích svalů) je třeba zvážit hospitalizaci.

Příliš časté nebo nadměrné dávkování může zvýšit riziko tvorby protilátek, což může vést k selhání léčby.

Předávkování tímto přípravkem závisí na dávce, místě vpichu a vlastnostech základní tkáně. V důsledku náhodného injekčního podání botulotoxinu typu A nebyly pozorovány žádné případy systémové toxicity. Nadměrné dávky mohou způsobit celkovou a výraznou neuromuskulární paralýzu v místě podání nebo v místech vzdálených od místa podání. Nebyly hlášeny žádné případy požití botulotoxinu typu A.

Léčba předávkování

V případě předávkování je třeba, aby pacienta sledoval lékař z hlediska příznaků nadměrné svalové slabosti nebo svalové paralýzy. V případě potřeby je nutné zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxancia, jiná periferně působící myorelaxancia, ATC kód: M03AX01.

Mechanismus účinku

Botulotoxin typu A blokuje periferní uvolňování acetylcholinu na presynaptických zakončeních cholinergních nervů tak, že štěpí protein SNAP-25, který je nezbytný pro úspěšné vázání acetylcholinu a jeho uvolňování z váčků nacházejících se na nervových zakončeních, což vede k denervaci svalu a flacidní paralýze.

Po podání injekce dochází díky vysoké afinitě k počátečnímu rychlému navázání toxinu na určité receptory na povrchu buněk. Poté následuje přenos toxinu plazmatickou membránou formou receptory zprostředkované endocytózy. Nakonec je toxin uvolněn do vnitrobuněčné tekutiny a dochází k postupné inhibici uvolňování acetylcholinu. Klinické známky se projeví do 2 až 3 dnů, přičemž vrcholový účinek je viditelný do 4 týdnů od podání injekce.

K zotavení po intramuskulární injekci, tj. k obnovení nervových zakončení a opětovnému propojení synapsí, obvykle dochází do 12 týdnů od aplikace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Glabelární vrásky

Do evropské/kanadské klinické studie bylo zahrnuto 540 pacientů se středně závažnými až závažnými glabelárními vráskami viditelnými při maximálním zamračení, kteří pocítovali významný psychologický dopad těchto vrásek (na náladu, příznaky úzkosti nebo deprese).

Injekční podání přípravku NUCEIVA významně zlepšilo závažnost glabelárních vrásek při maximálním zamračení o 1 bod nebo více po dobu až 139 dnů (podle hodnocení závažnosti glabelárních vrásek při maximálním zamračení zkoušejícím).

Tabulka 2 – Primární cílový parametr účinnosti – stupeň závažnosti glabelárních vrásek: skóre 0 (žádné) či 1 (mírné) 30. den podle hodnocení zkoušejícím při maximálním zamračení, populace dle protokolu

Pacienti s odpovědí – primární cílový parametr účinnosti	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolutní rozdíl		
				BOTOX vs. placebo	NUCEIVA vs. placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Počet	2/48	202/244	205/235			
Procentní podíl (% CI)	4,2 % (0,0; 9,8)	82,8 % (78,1; 87,5)	87,2 % (83,0; 91,5)	78,6 % (66,5; 85,5)	83,1 % (70,3; 89,4)	4,4 % (-1,9; 10,8)
Hodnota p				< 0,001	< 0,001	

Stupnice GLS (*Glabellar Line Scale*, stupnice závažnosti glabelárních vrásek): 0 = žádné vrásky, 1 = mírné, 2 = středně závažné, 3 = závažné.

Dva dny po podání injekce bylo 12,2 % (6 ze 49) pacientů léčených placebem, 57 % (139 z 244) pacientů léčených přípravkem BOTOX a 54,2 % (130 z 240) pacientů léčených přípravkem NUCEIVA považováno zkoušejícím za pacienty s odpovědí na léčbu (tj. vykazujícími žádné nebo jen mírné glabelární vrásky při maximálním zamračení).

Tabulka 3 – Průzkumný cílový parametr účinnosti – stupeň závažnosti glabelárních vrásek: skóre 0 (žádné) či 1 (mírné) 30. den podle hodnocení zkoušejícím při maximálním zamračení u pacientů léčených přípravkem NUCEIVA v porovnání se skóre závažnosti glabelárních vrásek při maximálním zamračení na začátku studie, populace se záměrem léčit (ITT; intent-to-treat)

Skóre závažnosti glabelárních vrásek při maximálním zamračení na začátku studie	NUCEIVA (n = 245)	
	GLS = 0 30. den při maximálním zamračení	GLS = 1 30. den při maximálním zamračení
2 (středně závažné)		
Počet	35/62	25/62
Procentní podíl	56,5 %	40,3 %
3 (závažné)		
Počet	41/179	108/179
Procentní podíl	22,9 %	60,3 %

Stupnice GLS (*Glabellar Line Scale*, stupnice závažnosti glabelárních vrásek): 0 = žádné vrásky, 1 = mírné, 2 = středně závažné, 3 = závažné. Jmenovatelé vycházejí z počtu pacientů s konkrétní závažností při maximálním zamračení na začátku studie, u nichž je známo jak skóre GLS při maximálním zamračení na začátku studie, tak jeho hodnota 30. den podle hodnocení zkoušejícím.

Tabulka 4 – Průzkumný cílový parametr účinnosti – stupeň závažnosti glabelárních vrásek: skóre 0 (žádné) či 1 (mírné) 30. den podle hodnocení zkoušejícím při maximálním zamračení u pacientů léčených přípravkem NUCEIVA v porovnání s kategoriemi závažnosti glabelárních vrásek při uvolněném obličejí na začátku studie, populace se záměrem léčit (ITT; intent-to-treat)

Kategorie závažnosti glabelárních vrásek při uvolněném obličejí na začátku studie	NUCEIVA (n = 245)	
	GLS = 0 30. den při maximálním zamračení	GLS = 1 30. den při maximálním zamračení
≤ 1 (tj. žádné nebo mírné)		
Počet	61/103	40/103
Procentní podíl	59,2 %	38,8 %
> 1 (tj. středně závažné nebo závažné)		
Počet	15/138	93/138
Procentní podíl	10,9 %	67,4 %

Stupnice GLS (*Glabella Line Scale*, stupnice závažnosti glabelárních vrásek): 0 = žádné vrásky, 1 = mírné, 2 = středně závažné, 3 = závažné. Jmenovatelé vycházejí z počtu pacientů s konkrétní závažností při uvolněném obličejí na začátku studie, u nichž je známo jak skóre GLS při maximálním zamračení na začátku studie, tak jeho hodnota 30. den podle hodnocení zkoušejícím.

Injekční podání přípravku NUCEIVA rovněž zmírnilo závažnost glabelárních vrásek při uvolněném obličejí (průzkumný cílový parametr).

Tabulka 5 – Průzkumný cílový parametr účinnosti – zlepšení stupně závažnosti glabelárních vrásek o \geq 2 body 30. den podle hodnocení zkoušejícím při uvolněném obličejí, populace dle protokolu

Pacienti s odpovědí – průzkumný cílový parametr účinnosti	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolutní rozdíl		
				BOTOX vs. placebo	NUCEIVA vs. placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Počet	0/27	36/149	32/133			
Procentní podíl	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)
Hodnota p				0,003	0,003	0,984

U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje fáze 3 o přípravku NUCEIVA.

Doba trvání odpovědi ve studii fáze 3, hodnocená na základě zlepšení stupně závažnosti glabelárních vrásek o 1 bod, byla 139 dnů.

Dvou otevřených nekontrolovaných studií trvajících 1 rok se zúčastnilo celkem 922 pacientů.

V průběhu těchto studií pacienti podstoupili v průměru 3 ošetření.

Psychologický dopad glabelárních vrásek byl potvrzen při zahájení účasti ve studii a ačkoli nebylo možné prokázat žádné přínosné účinky na psychický stav, v porovnání s placebem byly prokázány významné účinky na výsledky hlášené pacienty. Účinky přípravku NUCEIVA na psychický stav a výsledky hlášené pacienty byly navíc srovnatelné s přípravkem BOTOX, který byl použit v pilotní studii jako aktivní kontrola.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tento přípravek nebyl po intramuskulárním podání doporučené dávky zjištěn v periferní krvi.

Vzhledem k povaze přípravku nebyly provedeny studie absorpce, distribuce, biotransformace a eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií akutní toxicity a toxicity po opakovaném podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Možný dopad tohoto přípravku na fertilitu nebyl u zvířat zjišťován. U březích potkanů nevedly každodenní intramuskulární injekce dávek 0,5, 1 nebo 4 jednotky/kg v období organogeneze (od 6. do 16. dne březosti) k významným toxikologickým účinkům zkoumaného přípravku na samice ani na embryonální a fetální vývoj. Účinky na perinatální či postnatální vývoj nebyly hodnoceny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lidský albumin
Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

50 jednotek
30 měsíců

100 jednotek
30 měsíců

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána na dobu 72 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba uchování neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (ze skla třídy I) se zátkou (z chlorbutylové pryže) a odtrhovacím víčkem (z hliníku).

Nuceiva 100 U:

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

Nuceiva 50 U:

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

Vícečetné balení obsahující 4 (4 x 1) injekční lahvičky.

Vícečetné balení obsahující 10 (10 x 1) injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituci je třeba provádět v souladu se zásadami aseptické techniky. Tento přípravek je rekonstituován injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pro získání rekonstituovaného roztoku o koncentraci 4 jednotky/0,1 ml, je třeba natáhnout do injekční stříkačky požadované množství injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) podle tabulky pro naředění uvedené níže.

	Injekční lahvička obsahující 50 jednotek	Injekční lahvička obsahující 100 jednotek
Přidávané množství rozpouštědla (injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%))	1,25 ml	2,5 ml
Výsledná dávka (počet jednotek na 0,1 ml)	4 jednotky	4 jednotky

Střední část pryžové zátky je třeba očistit alkoholem.

Roztok se připraví tak, že se rozpouštědlo pomalu vstříkne skrz pryžovou zátku do injekční lahvičky pomocí jehly, přičemž je třeba injekční lahvičkou jemně otáčet, aby se předešlo tvorbě bublinek. Pokud vakuum nezpůsobí vtažení rozpouštědla do injekční lahvičky, injekční lahvičku je nutné zlikvidovat. Po rekonstituci je třeba roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Lze použít pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic.

Postup pro bezpečnou likvidaci použitých injekčních lahviček, injekčních stříkaček a materiálů:

Okamžitě po použití a před likvidací je nutné nepoužitý rekonstituovaný roztok přípravku NUCEIVA v injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce inaktivovat 2 ml zředěného roztoku chlornanu sodného o koncentraci 0,5 % nebo 1 % (SAVO). Poté se zlikviduje v souladu s místními požadavky.

Použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a materiály se nemají vyprazdňovat a musí být vyhozeny do příslušného kontejneru a zlikvidovány jako nebezpečný zdravotnický biologický odpad v souladu s místními požadavky.

Doporučení pro případ jakékoli nehody během manipulace s botulotoxinem:

V případě jakékoli nehody při manipulaci s přípravkem, ať už ve formě vakuově vysušeného prášku, nebo v rekonstituované formě, je nutné okamžitě učinit náležitá opatření popsaná níže.

- Toxin je vysoce citlivý na teplo a určité chemické látky.
- Jakýkoli vysypaný/vylitý přípravek je třeba utřít: v případě vakuově vysušeného přípravku se použije absorpční materiál impregnovaný roztokem chlornanu sodného (SAVO) a v případě rekonstituovaného přípravku suchý absorpční materiál.
- Kontaminovaný povrch je třeba očistit pomocí absorpčního materiálu impregnovaného roztokem chlornanu sodného (SAVO) a poté vysušit.
- Pokud se injekční lahvička rozbije, opatrně posbírejte kousky rozbitého skla, aby nedošlo k poranění kůže, a setřete přípravek podle výše uvedených pokynů.
- Pokud dojde ke kontaktu přípravku s kůží, omyjte postiženou oblast naředěným roztokem chlornanu sodného a poté ji důkladně opláchněte vodou.
- Pokud se přípravek dostane do očí, důkladně je vypláchněte vodou nebo roztokem k výplachu očí.

Jestliže dojde k poranění (říznutí, píchnutí) osoby podávající injekci, je třeba postupovat podle výše uvedených pokynů a učinit vhodná lékařská opatření.

Tyto pokyny pro použití, zacházení s přípravkem a likvidaci je třeba přísně dodržovat.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. září 2019
 Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobceů biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

Daewoong Pharmaceutical Co. Limited

35-14 Jeyakgongdan 4-gil

Hyangnam-eup

Hwaseong-si

Gyeonggi-do

18623

KOREJSKÁ REPUBLIKA

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobceů odpovědných za propouštění šarží

Evolus Pharma B.V.

Apollolaan 151

1077 AR Amsterdam

NIZOZEMSKO

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA / 50 jednotek

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NUCEIVA 50 jednotek prášek pro injekční roztok
toxinum botulinicum typus A

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje toxinum botulinicum typus A 50 jednotek
0,1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 4 jednotky
Jednotky toxinum botulinicum nejsou mezi jednotlivými přípravky zaměnitelné

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání
K jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1364/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA / 50 jednotek – vnější krabička vícečetného balení (s blueboxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NUCEIVA 50 jednotek prášek pro injekční roztok
toxinum botulinicum typus A

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje toxinum botulinicum typus A 50 jednotek
0,1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 4 jednotky
Jednotky toxinum botulinicum nejsou mezi jednotlivými přípravky zaměnitelné

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
Vícečetné balení: 4 (4 x 1) injekční lahvičky
Vícečetné balení: 10 (10 x 1) injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání
K jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA / 50 jednotek – vnitřní krabička vícečetného balení (bez blueboxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NUCEIVA 50 jednotek prášek pro injekční roztok
toxinum botulinicum typus A

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje toxinum botulinicum typus A 50 jednotek
0,1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 4 jednotky
Jednotky toxinum botulinicum nejsou mezi jednotlivými přípravky zaměnitelné

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.
1 injekční lahvička. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání
K jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička / 50 jednotek

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

NUCEIVA 50 jednotek prášek pro injekční roztok
toxinum botulinicum typus A
Intramuskulární podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 jednotek

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA / 100 jednotek

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NUCEIVA 100 jednotek prášek pro injekční roztok
toxinum botulinicum typus A

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje toxinum botulinicum typus A 100 jednotek
0,1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 4 jednotky
Jednotky toxinum botulinicum nejsou mezi jednotlivými přípravky zaměnitelné

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, chlorid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání
K jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1364/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička / 100 jednotek

B. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

NUCEIVA 100 jednotek prášek pro injekční roztok
toxinum botulinicum typus A
Intramuskulární podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 jednotek

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

NUCEIVA 50 jednotek prášek pro injekční roztok toxinum botulinicum typus A

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek NUCEIVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NUCEIVA používat
3. Jak se přípravek NUCEIVA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek NUCEIVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek NUCEIVA a k čemu se používá

Přípravek NUCEIVA obsahuje léčivou látku botulotoxin typu A. Zabraňuje stažení svalů, které vede k dočasné paralýze. Působí tak, že blokuje nervové signály vysílané do svalů, do nichž byl aplikován injekcí.

Přípravek NUCEIVA se používá k dočasnému zlepšení vzhledu svislých vrásek mezi obočím. Používá se u dospělých mladších 65 let, na které mají tyto vrásky významný psychologický dopad.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NUCEIVA používat

Přípravek NUCEIVA nesmíte používat:

- jestliže jste alergický(á) na botulotoxin typu A nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte onemocnění myasthenia gravis nebo Eatonův-Lambertův syndrom (chronická onemocnění postihující svaly),
- jestliže máte infekci nebo zánět v navrhovaných místech vpichu mezi a nad obočím (jak vidíte na obrázku 1).

Upozornění a opatření

K nežádoucím účinkům, které pravděpodobně souvisejí s šířením botulotoxinu z místa vpichu, dochází velmi vzácně (jedná se například o svalovou slabost, potíže s polykáním nebo vniknutí potravy či tekutiny do dýchacích cest). U pacientů, jimž byla podána doporučená dávka, se může objevit zvýšená svalová slabost.

S injekčním podáním jsou spojovány lokalizovaná bolest, zánět/otok, porucha cití (parestzie), snížená citlivost na vnější smyslové podněty (hypestezie), citlivost, vyrážka (zarudnutí), lokalizovaná infekce, krvácení a/nebo hematoma (modřina). Bolest a/nebo úzkost jako reakce na injekční stříkačku s jehlou vedou k vazovagálním reakcím, jako je bledost, pocit na zvracení, pocení, rozmazané vidění,

zrychlený srdeční tep, závrať a/nebo dočasný pokles krevního tlaku způsobující točení hlavy nebo omdlávání.

Okamžitě navštivte svého lékaře, pokud máte po ošetření potíže s polykáním, řečí nebo dýcháním.

- Tento přípravek se nedoporučuje u pacientů, kteří v nedávné době nebo v minulosti měli problémy s polykáním (dysfagie) a dýcháním, které by dle názoru Vašeho lékaře znemožnily bezpečné podání přípravku.
- Příliš časté nebo nadměrné dávkování může vést k tvorbě protilátek. Tvorba protilátek může zabránit botulotoxinu typu A v působení i při jiných použitích.
- Velmi vzácně může po injekci botulotoxinu dojít k alergické reakci. Příznaky mohou zahrnovat kožní reakce, včetně kopřivky a svědění a zarudlé nebo bledé pokožky, otoky očí, rtů, úst nebo hrdla, slabý a zrychlený tep, závrať, sípot nebo dušnost.
- Po ošetření může dojít k poklesu očního víčka.

Informujte svého lékaře, jestliže:

- jste v minulosti měl(a) po injekci botulotoxinu problémy,
- za jeden měsíc od prvního ošetření nezpůsobujete žádné významné zlepšení vzhledu vašich vrásek,
- máte určitá onemocnění, která postihují nervový systém (jako je amyotrofická laterální skleróza nebo motorická neuropatie),
- máte zánět v navrhovaných místech vpichu,
- svaly, do nichž má být přípravek injekčně aplikován, jsou oslabené nebo ochablé,
- máte krvácivou poruchu, neboť injekce může vést ke vzniku hematomu (modřiny).

Děti a dospívající

Použití tohoto přípravku se u osob mladších 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek NUCEIVA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Botulotoxin se nedoporučuje používat společně s aminoglykosidovými antibiotiky, spektinomycinem nebo jinými léčivými přípravky, které narušují přenos nervových signálů do svalů.

Informujte svého lékaře, pokud Vám byl v nedávné době podán léčivý přípravek obsahující botulotoxin (což je léčivá látka v přípravku NUCEIVA), neboť může dojít k nadměrnému zesílení účinku tohoto přípravku.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Použití tohoto přípravku se v těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Tento přípravek se nedoporučuje u kojících žen.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Kvůli svalové slabosti, závratí a poruchám zraku v důsledku aplikace tohoto léčivého přípravku mohou být řízení nebo obsluha strojů nebezpečné. Neříďte ani neobsluhujte stroje, dokud tyto účinky neodezní.

Přípravek NUCEIVA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek NUCEIVA používá

Jednotkové dávky přípravku NUCEIVA nejsou zaměnitelné s dávkami jiných přípravků obsahujících botulotoxin.

Injekce tohoto přípravku mohou podávat pouze lékaři, kteří mají odpovídající kvalifikaci a zkušenosti s léčbou glabulárních vrásek viditelných při maximálním zamračení.

Obvyklá dávka přípravku NUCEIVA je 20 jednotek. Injekce tohoto přípravku o doporučeném objemu 0,1 ml (4 jednotky) Vám bude podána do každého z 5 míst vpichu.

Ke zlepšení závažnosti vrásek mezi obočím obvykle dochází během několika dnů po ošetření. O odstupu mezi jednotlivými ošetřeními rozhodne lékař.

Jak se přípravek NUCEIVA podává

Tento přípravek se podává injekcí do svalu (intramuskulárně) přímo v postižené oblasti nad a mezi obočím.

Po rekonstituci je třeba přípravek NUCEIVA použít k léčbě pouze jednoho pacienta během jednoho sezení.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Obecně se nežádoucí účinky objeví během několika prvních dnů po podání injekce a jsou přechodné. Většina nežádoucích účinků má mírný nebo středně závažný charakter.

Pokud máte po podání tohoto přípravku jakékoli potíže s dýcháním, polykáním nebo řečí, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Pokud se u Vás vyskytne kopřivka, otok – včetně otoku obličeje či hrdla – nebo sípot, či pokud pocítíte celkovou slabost a bude se Vám obtížně dýchat, okamžitě kontaktujte svého lékaře, neboť se může jednat o příznaky alergické reakce.

Pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků popisují tyto kategorie:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)	Bolest hlavy, svalová dysbalance (nerovnováha) vedoucí ke zdviženému nebo asymetrickému obočí, pokles očního víčka, hematom v místě vpichu
Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)	Poruchy čítí, mírná bolest hlavy, suché oko, otok očního víčka, otok oka, záškuby svalů, v místě vpichu: zčervenání, bolest, brnění

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek NUCEIVA uchovávat

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Neotevřená injekční lahvička

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a krabičce za „EXP“.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NUCEIVA obsahuje

- Léčivou látkou je: toxinum botulinicum typus A 50 jednotek.
- Dalšími složkami jsou lidský albumin a chlorid sodný.

Jak přípravek NUCEIVA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek NUCEIVA ve formě bílého prášku pro injekční roztok v průhledné skleněné injekční lahvičce.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku nebo 4 (4 x 1) injekční lahvičky nebo 10 (10 x 1) injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

NÁSLEDUJÍCÍ INFORMACE JSOU URČENY POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY:

Jednotky botulotoxinu nejsou mezi jednotlivými léčivými přípravky zaměnitelné. Doporučené dávky uvedené v jednotkách se liší od jiných přípravků obsahujících botulotoxin.

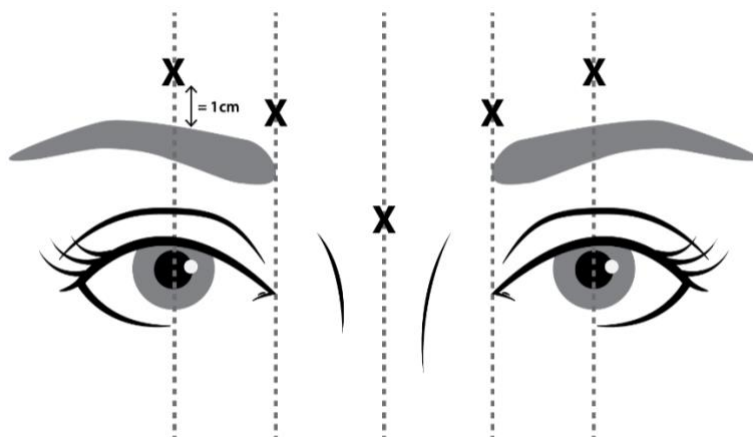
Rekonstituci je třeba provádět v souladu se správnou klinickou praxí, zejména s ohledem na aseptickou techniku. Přípravek NUCEIVA se rekonstituuje injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pro získání rekonstituovaného injekčního roztoku o koncentraci 4 jednotky/0,1 ml je třeba natáhnout do injekční stříkačky 1,25 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Množství rozpouštědla přidaného do injekční lahvičky obsahující 50 jednotek (injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%))	Výsledná dávka (počet jednotek na 0,1 ml)
1,25 ml	4 jednotky

Střední část pryžové zátky je třeba očistit alkoholem. Je nutné pomalu vstříknout rozpouštědlo skrz pryžovou zátku do injekční lahvičky pomocí jehly, přičemž je třeba injekční lahvičkou jemně otáčet, aby se předešlo tvorbě bublinek. Pokud vakuum nezpůsobí vtažení rozpouštědla do injekční lahvičky, injekční lahvičku je nutné zlikvidovat. Rekonstituovaný injekční roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat a ověřit, zda je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice.

Rekonstituovaný přípravek NUCEIVA (50 jednotek/1,25 ml) se aplikuje pomocí sterilní jehly o velikosti 30 G. Čtyři jednotky (4 jednotky/0,1 ml) se aplikují do každého z 5 míst vpichu (viz obrázek 1): 2 injekce do každého *musculus corrugator* (zdola a shora do střední části) a 1 injekce do *musculus procerus*, čímž je dosaženo celkové dávky 20 jednotek.

Obrázek 1: Místa vpichu



Aby se snížilo riziko komplikace v podobě ptózy očních víček, je třeba postupovat takto:

- Je třeba se vyvarovat podání přípravku v blízkosti *musculus levator palpebrae superioris*, zejména u pacientů s výraznějšími depresory obočí.
- Injekce do laterálního *musculus corrugator* se aplikují alespoň 1 cm nad hranu orbity.
- Zajistěte, aby podaný objem / podaná dávka byly přesné a pokud možno co nejmenší.

Postup pro bezpečnou likvidaci použitých injekčních lahviček, injekčních stříkaček a materiálů:

Okamžitě po použití a před likvidací je nutné nepoužitý rekonstituovaný roztok přípravku NUCEIVA v injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce inaktivovat 2 ml zředěného roztoku chlornanu sodného o koncentraci 0,5 % nebo 1 %. Po inaktivaci je třeba jej zlikvidovat v souladu s místními požadavky. Použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a materiály se nemají vyprazdňovat a musí být vyhozeny do příslušného kontejneru a zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

Doporučení pro případ jakékoli nehody během manipulace s botulotoxinem:

V případě jakékoli nehody při manipulaci s přípravkem, ať už ve formě vakuově vysušeného prášku, nebo v rekonstituované formě, je nutné okamžitě učinit náležitá opatření popsaná níže.

- Toxin je vysoce citlivý na teplo a určité chemické látky.

- Jakýkoli vysypaný/vylitý přípravek je třeba utřít: v případě vakuově vysušeného přípravku se použije absorpční materiál impregnovaný roztokem chlornanu sodného (SAVO) a v případě rekonstituovaného přípravku suchý absorpční materiál.
- Kontaminovaný povrch je třeba očistit pomocí absorpčního materiálu impregnovaného roztokem chlornanu sodného (SAVO) a poté vysušit.
- Pokud se injekční lahvička rozbije, opatrně posbírejte kousky rozbitého skla, aby nedošlo k poranění kůže, a setřete přípravek podle výše uvedených pokynů.
- Pokud dojde ke kontaktu přípravku s kůží, omyjte postiženou oblast naředěným roztokem chlornanu sodného a poté ji důkladně opláchněte vodou.
- Pokud se přípravek dostane do očí, důkladně je vypláchněte vodou nebo roztokem k výplachu očí.
- Jestliže dojde k poranění (říznutí, píchnutí) osoby podávající injekci, je třeba postupovat podle výše uvedených pokynů a učinit vhodná lékařská opatření v závislosti na podané dávce.

Tyto pokyny pro použití, zacházení s přípravkem a likvidaci je třeba přísně dodržovat.

Příbalová informace: informace pro uživatele

NUCEIVA 100 jednotek prášek pro injekční roztok toxinum botulinicum typus A

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek NUCEIVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NUCEIVA používat
3. Jak se přípravek NUCEIVA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek NUCEIVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek NUCEIVA a k čemu se používá

Přípravek NUCEIVA obsahuje léčivou látku botulotoxin typu A. Zabraňuje stažení svalů, které vede k dočasné paralýze. Působí tak, že blokuje nervové signály vysílané do svalů, do nichž byl aplikován injekcí.

Přípravek NUCEIVA se používá k dočasnému zlepšení vzhledu svislých vrásek mezi obočím. Používá se u dospělých mladších 65 let, na které mají tyto vrásky významný psychologický dopad.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NUCEIVA používat

Přípravek NUCEIVA nesmíte používat:

- jestliže jste alergický(á) na botulotoxin typu A nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte onemocnění myasthenia gravis nebo Eatonův-Lambertův syndrom (chronická onemocnění postihující svaly),
- jestliže máte infekci nebo zánět v navrhovaných místech vpichu mezi a nad obočím (jak vidíte na obrázku 1).

Upozornění a opatření

K nežádoucím účinkům, které pravděpodobně souvisejí s šířením botulotoxinu z místa vpichu, dochází velmi vzácně (jedná se například o svalovou slabost, potíže s polykáním nebo vniknutí potravy či tekutiny do dýchacích cest). U pacientů, jimž byla podána doporučená dávka, se může objevit zvýšená svalová slabost.

S injekčním podáním jsou spojovány lokalizovaná bolest, zánět/otok, porucha cití (parestzie), snížená citlivost na vnější smyslové podněty (hypestezie), citlivost, vyrážka (zarudnutí), lokalizovaná infekce, krvácení a/nebo hematom (modřina). Bolest a/nebo úzkost jako reakce na injekční stříkačku s jehlou vedou k vazovagálním reakcím, jako je bledost, pocit na zvracení, pocení, rozmazané vidění,

zrychlený srdeční tep, závrať a/nebo dočasný pokles krevního tlaku způsobující točení hlavy nebo omdlávání.

Okamžitě navštivte svého lékaře, pokud máte po ošetření potíže s polykáním, řečí nebo dýcháním.

- Tento přípravek se nedoporučuje u pacientů, kteří v nedávné době nebo v minulosti měli problémy s polykáním (dysfagie) a dýcháním, které by dle názoru Vašeho lékaře znemožnily bezpečné podání přípravku.
- Příliš časté nebo nadměrné dávkování může vést k tvorbě protilátek. Tvorba protilátek může zabránit botulotoxinu typu A v působení i při jiných použití. Aby se tomu zabránilo, je třeba dodržet alespoň tříměsíční odstup mezi jednotlivými dávkami.
- Velmi vzácně může po injekci botulotoxinu dojít k alergické reakci. Příznaky mohou zahrnovat kožní reakce, včetně kopřivky a svědění a zarudlé nebo bledé pokožky, otoky očí, rtů, úst nebo hrdla, slabý a zrychlený tep, závrať, sípot nebo dušnost.
- Po ošetření může dojít k poklesu očního víčka.

Informujte svého lékaře, jestliže:

- jste v minulosti měl(a) po injekci botulotoxinu problémy,
- za jeden měsíc od prvního ošetření nezpůsobuje žádné významné zlepšení vzhledu vašich vrásek,
- máte určitá onemocnění, která postihují nervový systém (jako je amyotrofická laterální skleróza nebo motorická neuropatie),
- máte zánět v navrhovaných místech vpichu,
- svaly, do nichž má být přípravek injekčně aplikován, jsou oslabené nebo ochablé,
- máte krvácivou poruchu, neboť injekce může vést ke vzniku hematomu (modřiny).

Děti a dospívající

Použití tohoto přípravku se u osob mladších 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek NUCEIVA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Botulotoxin se nedoporučuje používat společně s aminoglykosidovými antibiotiky, spektinomycinem nebo jinými léčivými přípravky, které narušují přenos nervových signálů do svalů.

Informujte svého lékaře, pokud Vám byl v nedávné době podán léčivý přípravek obsahující botulotoxin (což je léčivá látka v přípravku NUCEIVA), neboť může dojít k nadměrnému zesílení účinku tohoto přípravku.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Použití tohoto přípravku se v těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Tento přípravek se nedoporučuje u kojících žen.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Kvůli svalové slabosti, závratí a poruchám zraku v důsledku aplikace tohoto léčivého přípravku mohou být řízení nebo obsluha strojů nebezpečné. Neříďte ani neobsluhujte stroje, dokud tyto účinky neodezní.

Přípravek NUCEIVA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek NUCEIVA používá

Jednotkové dávky přípravku NUCEIVA nejsou zaměnitelné s dávkami jiných přípravků obsahujících botulotoxin.

Injekce tohoto přípravku mohou podávat pouze lékaři, kteří mají odpovídající kvalifikaci a zkušenosti s léčbou glabulárních vrásek viditelných při maximálním zamračení.

Obvyklá dávka přípravku NUCEIVA je 20 jednotek. Injekce tohoto přípravku o doporučeném objemu 0,1 ml (4 jednotky) Vám bude podána do každého z 5 míst vpichu.

Ke zlepšení závažnosti vrásek mezi obočím obvykle dochází během několika dnů po ošetření. O odstupu mezi jednotlivými ošetřeními rozhodne lékař.

Jak se přípravek NUCEIVA podává

Tento přípravek se podává injekcí do svalu (intramuskulárně) přímo v postižené oblasti nad a mezi obočím.

Po rekonstituci je třeba přípravek NUCEIVA použít k léčbě pouze jednoho pacienta během jednoho sezení.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Obecně se nežádoucí účinky objeví během několika prvních dnů po podání injekce a jsou přechodné. Většina nežádoucích účinků má mírný nebo středně závažný charakter.

Pokud máte po podání tohoto přípravku jakékoli potíže s dýcháním, polykáním nebo řečí, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Pokud se u Vás vyskytne kopřivka, otok – včetně otoku obličeje či hrdla – nebo sípot, či pokud pocítíte celkovou slabost a bude se Vám obtížně dýchat, okamžitě kontaktujte svého lékaře, neboť se může jednat o příznaky alergické reakce.

Pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků popisují tyto kategorie:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)	Bolest hlavy, svalová dysbalance (nerovnováha) vedoucí ke zdviženému nebo asymetrickému obočí, pokles očního víčka, hematom v místě vpichu
Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)	Poruchy čítí, mírná bolest hlavy, suché oko, otok očního víčka, otok oka, záškuby svalů, v místě vpichu: zčervenání, bolest, brnění

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek NUCEIVA uchovávat

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Neotevřená injekční lahvička

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a krabičce za „EXP“.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NUCEIVA obsahuje

- Léčivou látkou je: toxinum botulinicum typus A 100 jednotek.
- Dalšími složkami jsou lidský albumin a chlorid sodný.

Jak přípravek NUCEIVA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek NUCEIVA ve formě bílého prášku pro injekční roztok v průhledné skleněné injekční lahvičce.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

NÁSLEDUJÍCÍ INFORMACE JSOU URČENY POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY:

Jednotky botulotoxinu nejsou mezi jednotlivými léčivými přípravky zaměnitelné. Doporučené dávky uvedené v jednotkách se liší od jiných přípravků obsahujících botulotoxin.

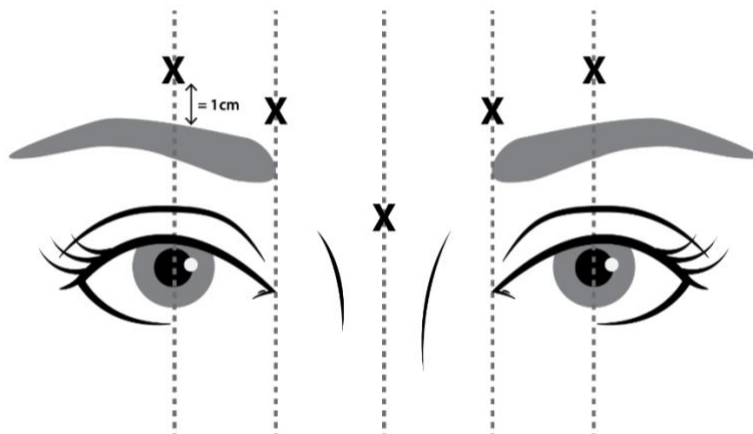
Rekonstituci je třeba provádět v souladu se správnou klinickou praxí, zejména s ohledem na aseptickou techniku. Přípravek NUCEIVA se rekonstituuje injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pro získání rekonstituovaného injekčního roztoku o koncentraci 4 jednotky/0,1 ml je třeba natáhnout do injekční stříkačky 2,5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Množství rozpouštědla přidaného do injekční lahvičky obsahující 100 jednotek (injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%))	Výsledná dávka (počet jednotek na 0,1 ml)
2,5 ml	4 jednotky

Střední část pryžové zátky je třeba očistit alkoholem. Je nutné pomalu vstříknout rozpouštědlo skrz pryžovou zátku do injekční lahvičky pomocí jehly, přičemž je třeba injekční lahvičkou jemně otáčet, aby se předešlo tvorbě bublinek. Pokud vakuum nezpůsobí vtažení rozpouštědla do injekční lahvičky, injekční lahvičku je nutné zlikvidovat. Rekonstituovaný injekční roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat a ověřit, zda je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice.

Rekonstituovaný přípravek NUCEIVA (100 jednotek/2,5 ml) se aplikuje pomocí sterilní jehly o velikosti 30 G. Čtyři jednotky (4 jednotky/0,1 ml) se aplikují do každého z 5 míst vpichu (viz obrázek 1): 2 injekce do každého *musculus corrugator* (zdola a shora do střední části) a 1 injekce do *musculus procerus*, čímž je dosaženo celkové dávky 20 jednotek.

Obrázek 1: Místa vpichu



Aby se snížilo riziko komplikace v podobě ptózy očních víček, je třeba postupovat takto:

- Je třeba se vyvarovat podání přípravku v blízkosti *musculus levator palpebrae superioris*, zejména u pacientů s výraznějšími depresory obočí.
- Injekce do laterálního *musculus corrugator* se aplikují alespoň 1 cm nad hranu orbity.
- Zajistěte, aby podaný objem / podaná dávka byly přesné a pokud možno co nejmenší.

Postup pro bezpečnou likvidaci použitých injekčních lahviček, injekčních stříkaček a materiálů:

Okamžitě po použití a před likvidací je nutné nepoužitý rekonstituovaný roztok přípravku NUCEIVA v injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce inaktivovat 2 ml zředěného roztoku chlornanu sodného o koncentraci 0,5 % nebo 1 %. Po inaktivaci je třeba jej zlikvidovat v souladu s místními požadavky. Použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a materiály se nemají vyprazdňovat a musí být vyhozeny do příslušného kontejneru a zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

Doporučení pro případ jakékoli nehody během manipulace s botulotoxinem:

V případě jakékoli nehody při manipulaci s přípravkem, ať už ve formě vakuově vysušeného prášku, nebo v rekonstituované formě, je nutné okamžitě učinit náležitá opatření popsaná níže.

- Toxin je vysoce citlivý na teplo a určité chemické látky.
- Jakýkoli vysypaný/vylitý přípravek je třeba utřít: v případě vakuově vysušeného přípravku se použije absorpční materiál impregnovaný roztokem chlornanu sodného (SAVO) a v případě rekonstituovaného přípravku suchý absorpční materiál.

- Kontaminovaný povrch je třeba očistit pomocí absorpčního materiálu impregnovaného roztokem chlornanu sodného (SAVO) a poté vysušit.
- Pokud se injekční lahvička rozbije, opatrně posbírejte kousky rozbitého skla, aby nedošlo k poranění kůže, a setřete přípravek podle výše uvedených pokynů.
- Pokud dojde ke kontaktu přípravku s kůží, omyjte postiženou oblast naředěným roztokem chlornanu sodného a poté ji důkladně opláchněte vodou.
- Pokud se přípravek dostane do očí, důkladně je vypláchněte vodou nebo roztokem k výplachu očí.
- Jestliže dojde k poranění (říznutí, píchnutí) osoby podávající injekci, je třeba postupovat podle výše uvedených pokynů a učinit vhodná lékařská opatření v závislosti na podané dávce.

Tyto pokyny pro použití, zacházení s přípravkem a likvidaci je třeba přísně dodržovat.