

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

NUCEIVA 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju
NUCEIVA 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 jedinica botulinskog toksina tipa A proizvedenog u stanicama bakterije *Clostridium botulinum*.

Jedna bočica sadrži 100 jedinica botulinskog toksina tipa A proizvedenog u stanicama bakterije *Clostridium botulinum*.

Nakon rekonstitucije svakih 0,1 ml otopine sadrži 4 jedinice.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek NUCEIVA indiciran je za privremeno poboljšanje izgleda umjereno do jako izraženih vertikalnih bora između obrva vidljivih pri najjačem mrštenju (glabellarne bore), ako izgled prethodno navedenih bora na licu ima značajan psihološki učinak na odrasle osobe mlađe od 65 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek NUCEIVA smiju davati samo liječnici s odgovarajućim kvalifikacijama i stručnim znanjem u liječenju glabellarne bore i primjeni potrebne opreme.

Doziranje

Preporučena injekcija po mišićnom mjestu iznosi 4 U/0,1 ml. Pet mjesta primjene injekcije (vidjeti sliku 1): dvije injekcije u svaki mišić *corrugator* (mišić nabirač) (donji dio medijalno i gornji dio medijalno) te jedna injekcija u mišić *procerus* (tanki mišić), što čini ukupnu dozu od 20 jedinica.

Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih lijekova. Preporučene doze razlikuju se od drugih pripravaka botulinskog toksina.

Ako tijekom početnog liječenja ne dođe do nuspojava, može se provesti dodatni ciklus liječenja, pri čemu vremenski razmak između početnog i ponovljenog liječenja mora biti najmanje tri mjeseca.

U slučaju neuspjeha liječenja mjesec dana nakon prvog ciklusa liječenja (nije vidljivo značajno poboljšanje izgleda glabellarne bore vidljivih pri najjačem mrštenju), mogu se razmotriti sljedeće metode pristupa:

- analiza uzroka neuspjeha, na primjer neprikladna tehnika injiciranja, injiciranje u krive mišiće i stvaranje protutijela koja neutraliziraju toksin.

- ponovna procjena prikladnosti liječenja botulinskim toksinom tipa A.

Djelotvornost i sigurnost ponovljenih injekcija nakon 12 mjeseci nisu procjenjivane.

Starije osobe

U bolesnika starijih od 65 godina postoje ograničeni klinički podaci za ovaj lijek (vidjeti dio 5.1). Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u osoba starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ovog lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Intramuskularna primjena.

NUCEIVA se nakon rekonstitucije smije koristiti u samo jednom ciklusu liječenja za liječenje samo jednog bolesnika.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Za upute za uporabu, mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka, za rukovanje lijekom i zbrinjavanje bočica vidjeti dio 6.6.

Potreban je oprez kako bi se izbjeglo injiciranje ovog lijeka u krvnu žilu kada se injicira u područje vertikalnih bora između obrva vidljivih pri najjačem mrštenju (koje su poznate kao glabelarne bore) (vidjeti dio 4.4.).

Potrebno je izbjegavati fizički dodir (kao što je trljanje) na mjestu primjene injekcije neposredno nakon primjene lijeka.

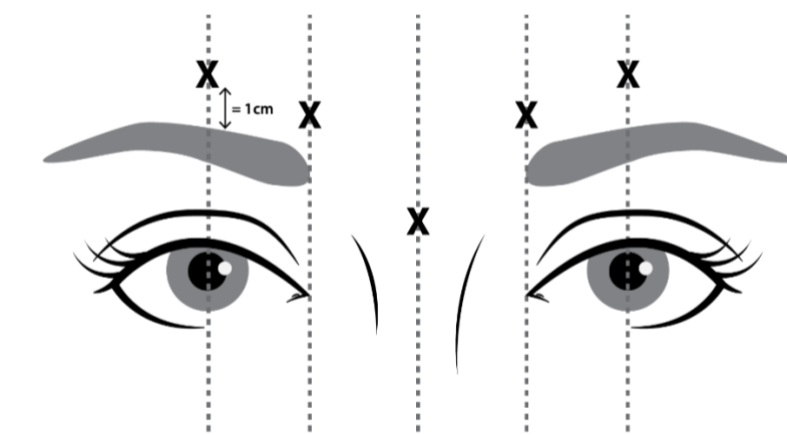
Upute za primjenu za glabelarne bore vidljive pri najjačem mrštenju

Rekonstituirana otopina lijeka NUCEIVA (50 jedinica/1,25 ml; 100 jedinica/2,5 ml) injicira se sterilnom iglom veličine 30 G.

Kako bi se ublažile komplikacije ptoze (spuštanja) vjeđe, potrebno je poduzeti sljedeće korake:

- Potrebno je ubrizgati dvije injekcije u svaki mišić *corrugator* (donji dio medijalno i gornji dio medijalno) te jednu injekciju u mišić *procerus*, što čini ukupnu dozu od 20 jedinica.
- Mora se izbjegavati injiciranje u blizini mišića *levator palpebrae superioris*, pogotovo kod bolesnika s većim mišićima za spuštanje obrve.
- Lateralno injiciranje u mišić *corrugator* vrši se najmanje 1 cm iznad nadočnog luka.

Slika 1.: Točke injiciranja



4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Generalizirani poremećaji mišićne aktivnosti (npr. miastenija gravis ili Eaton–Lambertov sindrom)

Infekcija ili upala na planiranim mjestima primjene injekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Prije primjene ovog lijeka moraju se dobro razumjeti anatomija i anatomske referentne točke mišića *procerus corrugator supercilli* i okolnih krvožilnih i živčanih struktura u glabelarnoj regiji. Nužno je izbjegavati injiciranje u vulnerabilne anatomske strukture, kao što su živci i krvne žile.

S injiciranjem se povezuju lokalizirana bol, upala, parestezija, hipoestezija, osjetljivost, oticanje/edem, eritem, lokalizirana infekcija, krvarenje i/ili stvaranje modrica. Bol i/ili anksioznost povezane s iglama rezultirali su vazovagalnim odgovorom, uključujući prolaznu simptomatsku hipertenziju i sinkopu.

Potreban je oprez ako ciljani mišić pokazuje izrazitu slabost ili atrofiju.

Potrebno je poduzeti poseban oprez kako bi se izbjeglo injiciranje ovog lijeka u krvnu žilu kada se injicira u glabelarne bore vidljive pri najjačem mrštenju (vidjeti dio 4.2.).

Postoji rizik od ptoze vjeđe nakon liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Potrebno je poduzeti poseban oprez ako je prilikom prethodnih injekcija botulinskog toksina došlo do komplikacija.

Poremećaji zgrušavanja krvi

Potrebno je posvetiti posebnu pozornost prilikom primjene ovog lijeka u bolesnika s poremećajima krvarenja, budući da injiciranje lijeka može dovesti do nastanka modrica.

Lokalno širenje učinka toksina i širenje učinka toksina udaljeno od mjesta primjene

Kod primjene botulinskog toksina vrlo rijetko su zabilježene nuspojave koje bi mogle biti vezane uz širenje toksina na mjesta udaljena od mjesta injiciranja botulinskog toksina (vidjeti dio 4.8.). Teškoće s gutanjem i disanjem ozbiljne su i mogu imati smrtni ishod. Injiciranje ovog lijeka ne preporučuje se u bolesnika s anamnezom disfagije i aspiracije.

Bolesnike ili njegovatelje treba savjetovati da bez odlaganja potraže liječničku pomoć u slučaju nastanka poremećaja gutanja, govora ili dišnog sustava.

Postojeći neuromuskularni poremećaji

Bolesnici s neprepoznatim neuromuskularnim poremećajima mogu biti pod povećanim rizikom od klinički značajnih sistemskih učinaka, uključujući tešku disfagiju i kompromitirano disanje, pri uobičajenim dozama botulinskog toksina tipa A. U nekim od tih slučajeva disfagija je trajala nekoliko mjeseci i bilo je potrebno umetanje gastične sonde za hranjenje (vidjeti dio 4.3.).

Oprez je također potreban kod primjene botulinskog toksina tipa A u bolesnika s amiotrofičnom lateralnom sklerozom ili s perifernim neuromuskularnim poremećajima.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon injiciranja botulinuskog toksina vrlo rijetko može doći do anafilaktičke reakcije. Zbog toga mora biti dostupan adrenalin ili druge anti-anafilaktičke mjere.

Stvaranje protutijela

Tijekom liječenja botulinuskim toksinom tipa A može doći do stvaranja protutijela na botulinuski toksin tipa A. Neka od stvorenih protutijela imaju neutralizirajući učinak, što može dovesti do neuspješnog liječenja botulinuskim toksinom tipa A.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Učinak botulinuskog toksina teoretski može biti pojačan primjenom aminoglikozidnih antibiotika, spektinomicina ili drugih lijekova koji utječu na neuromuskularni prijenos (npr. neuromuskularni blokatori).

Učinak primjene različitih serotipova botulinuskog neurotoksina istodobno ili u međusobnom razmaku od nekoliko mjeseci nije poznat. Izrazita neuromuskularna slabost može se pogoršati primjenom drugog botulinuskog toksina prije povlačenja učinka prethodno primijenjenog botulinuskog toksina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni botulinuskog toksina tipa A u trudnica. Ispitivanja na životinjama u pogledu reproduktivne toksičnosti nedostatna su (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena ovog lijeka tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se botulinuski toksin tipa A u majčino mlijeko u ljudi. Primjena ovog lijeka ne preporučuje se tijekom dojenja.

Plodnost

Nije poznat učinak ovog lijeka na plodnost u ljudi. Međutim, pokazalo se da je drugi botulinuski toksin tipa A doveo do smanjenja plodnosti u mužjaka i ženki životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Postoji potencijalni rizik od astenije, slabosti mišića, omaglice i poremećaja vida, koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave koje mogu nastati nakon liječenja ovim lijekom uključuju ptozu vjeđe, imunosni odgovor, širenje toksina udaljeno od mjesta primjene, nastanak ili pogoršanje neuromuskularnog poremećaja i reakcije preosjetljivosti. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja jesu glavobolja, koja se pojavljuje u 9 % bolesnika, nakon čega slijedi ptoza vjeđe, do koje dolazi u 1 % bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1. Nuspojave povezane s lijekom NUCEIVA navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često (od $\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko (od $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

| Klasifikacija organskih sustava | Preporučeni pojam | Učestalost |
|---|--|-------------------|
| Infekcije i infestacije | Infekcije gornjih dišnih putova | Rijetko |
| Psihijatrijski poremećaji | Depresija | Rijetko |
| Poremećaji živčanog sustava | Glavobolja | Često |
| | Omaglica, migrena, poremećaj mišićnog tonusa, poremećaj govora | Manje često |
| | Disestezija, osjećaj nelagode u glavi, hipoestezija, parestezija, senzorni poremećaj | Rijetko |
| Poremećaji oka | Ptoza vjeđe | Često |
| | Astenopija, blefarospazam, ptoza obrve, edem očnog kapka, oticanje oka, zamućen vid | Manje često |
| | Diplopija, suho oko, senzorni poremećaj očnog kapka | Rijetko |
| Poremećaji uha i labirinta | Vrtoglavica | Rijetko |
| Krvožilni poremećaji | Navale crvenila | Rijetko |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta | Epistaksa | Rijetko |
| Poremećaji probavnog sustava | Proljev | Rijetko |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Svrbež | Manje često |

| | | |
|--|--|-------------|
| | Dermalna cista, eritem, reakcija fotoosjetljivosti, kožna masa, zategnutost kože | Rijetko |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Trzanje očnog kapka, mišićno-koštana bol, mijalgija, bol u vratu | Rijetko |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Nastanak modrica na mjestu primjene, sindrom nalik gripi, nastanak modrica na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, oticanje na mjestu primjene injekcije | Često |
| | Mjesto primjene injekcije: eritem, parestezija na mjestu primjene injekcije, svrbež na mjestu primjene injekcije, bol, osjetljivost | Rijetko |
| Pretrage | Ispitivanje intraokularnog tlaka | Rijetko |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | Kontuzija | Manje često |
| | Oteklina nakon postupka, glavobolja tijekom postupka | Rijetko |

Napomena: Od 1659 osoba liječenih lijekom NUCEIVA, rijetki su se događaji pojavili samo u jednog ispitanika. Manje česti događaji pojavili su se kod dva do sedam ispitanika.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s primjenom

Nuspojave povezane s primjenom koje su prijavljene nakon primjene ovog lijeka pojedinačno su manje česti događaji, ali su česti kad se gledaju zajedno. One obuhvaćaju nastanak modrica na mjestu primjene i primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije i oticanje na mjestu primjene injekcije. Prijavljene nuspojave na mjestu primjene injekcije koje rijetko nastaju obuhvaćaju eritem, paresteziju, svrbež, bol i osjetljivost.

Nuspojave tvari skupine botulinski toksin tipa A

Mišićna atrofija

Nakon opetovanog liječenja botulinom očekuje se mišićna atrofija, koja se pojavljuje zbog mlohavice paralize liječenih mišića.

Širenje toksina

S botulinskim toksinom vrlo su rijetko prijavljene nuspojave koje su moguće povezane sa širenjem toksina udaljeno od mjesta primjene (npr. slabost mišića, poteškoće s disanjem, disfagija ili konstipacija) (vidjeti dio 4.4.).

Reakcije preosjetljivosti

Nakon injiciranja botulinskog toksina vrlo rijetko može doći do anafilaktičke reakcije. Zbog toga mora biti dostupan adrenalin ili druge anti-anafilaktičke mjere.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Znakovi predoziranja možda neće biti vidljivi odmah nakon injiciranja. Ako dođe do slučajnog injiciranja ili ingestije, bolesnik mora biti pod liječničkim nadzorom nekoliko dana zbog moguće pojave znakova i simptoma opće slabosti ili paralize mišića. Kod bolesnika sa simptomima trovanja botulinskim toksinom tipa A (opća slabost, ptoza vjeđe, diplopija, smetnje gutanja i govora, ili pareza respiratornih mišića) treba razmotriti hospitalizaciju.

Prečesta i pretjerana primjena može povećati rizik od stvaranja protutijela. Stvaranje protutijela može dovesti do neuspjeha liječenja.

Predoziranje ovim lijekom ovisi o dozi, mjestu primjene injekcije i svojstvima tkiva. Nisu uočeni slučajevi sistemske toksičnosti koja nastaje slučajnim injiciranjem botulinskog toksina tipa A. Pretjerane doze mogu dovesti do nastanka lokalne ili udaljene generalizirane i duboke neuromuskularne paralize. Nije prijavljen nijedan slučaj ingestije botulinskog toksina tipa A.

Liječenje predoziranja

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod liječničkim nadzorom kako bi se uočili simptomi pretjerane slabosti ili paralize mišića. Ako je to potrebno, valja pokrenuti simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Mišićni relaksansi, ostali mišićni relaksansi, lijekovi s perifernim djelovanjem, ATK oznaka: M03AX01.

Mehanizam djelovanja

Botulinski toksin tipa A blokira periferno oslobađanje acetilkolina na presinaptičkim kolinergičkim živčanim završecima cijepanjem proteina SNAP-25, sastavnog dijela uspješnog procesa vezivanja i oslobađanje acetilkolina iz vezikula smještenih unutar živčanih završetaka, što dovodi do denervacije mišića i do mlohavne paralize.

Nakon injiciranja prvo dolazi do brzog i izrazitog vezivanja toksina na specifične receptore na staničnoj površini. Zatim slijedi prijenos toksina preko plazmatske membrane putem endocitoze posredovane receptorima. Naposljetku se toksin oslobađa u citosol što vodi progresivnoj inhibiciji oslobađanja acetilkolina. Klinički se to manifestira unutar dva do tri dana, a najjači učinak vidljiv je četiri tjedna nakon injiciranja.

Oporavak obično nastupa unutar 12 tjedana nakon intramuskularnog injiciranja, kada se živčani završetci oporave i ponovno spoje sa završnim pločama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Glabeledarne bore

U europsko/kanadsko kliničko ispitivanje bilo je uključeno 540 bolesnika sa srednje do jako izraženim glabeledarnim borama vidljivim pri najjačem mrštenju koji su smatrali da njihove glabeledarne bore imaju značajan psihološki učinak (na raspoloženje, simptome tjeskobe ili depresije).

Primjenom injekcija lijeka NUCEIVA izraženost glabeledarnih bora pri najjačem mrštenju značajno se smanjuje za 1 točku ili više do 139 dana, što se mjeri ispitivačevom ocjenom intenziteta glabeledarnih bora pri najjačem mrštenju.

Tablica 2. – Primarna mjera ishoda djelotvornosti – Ljestvica ishoda u pogledu glabeledarnih bora od 0 (ne postoje) do 1 (blago) na 30. dan, utvrđeno ispitivačevom ocjenom pri najjačoj kontrakciji, populacija bolesnika liječenih po protokolu

| Bolesnici s odgovorom za primarnu mjeru ishoda djelotvornosti | Placebo | BOTOX | NUCEIVA | Apsolutna razlika | | |
|---|---------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | | | | BOTOX u odnosu na placebo | NUCEIVA u odnosu na placebo | NUCEIVA u odnosu na BOTOX |
| Broj | 2/48 | 202/244 | 205/235 | | | |
| Postotak (% 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) |
| P-vrijednost | | | | <0,001 | <0,001 | |

Ljestvica glabeledarnih bora (engl. *Glabellar Line Scale*, GLS); 0=nema bora, 1=blage, 2=umjerene, 3=jako izražene

Dva dana nakon primjene injekcije ispitivači su smatrali 12,2 % (6/49) bolesnika liječenih placebom, 57,0 % (139/244) bolesnika liječenih Botoxom i 54,2 % (130/240) bolesnika liječenih lijekom NUCEIVA bolesnicima s postignutim odgovorom (bez bora ili s borama blage težine pri najjačem mrštenju).

Tablica 3. – Eksploratorna mjera ishoda djelotvornosti – Ljestvica ishoda za glabelarne bore od 0 (ne postoje) do 1 (blage) na 30. dan, utvrđeno ispitivačevom ocjenom pri najjačoj kontrakciji za ispitanike liječene lijekom NUCEIVA, prema početnoj vrijednosti rezultata na ljestvici GLS pri najjačoj kontrakciji, populacija predviđena za liječenje (ITT populacija)

| Početni GLS rezultat pri najjačoj kontrakciji | NUCEIVA (N=245) | |
|---|---|---|
| | GLS=0 na 30. dan pri najjačoj kontrakciji | GLS=1 na 30. dan pri najjačoj kontrakciji |
| 2 (umjerene) | | |
| Broj | 35/62 | 25/62 |
| Postotak | 56,5 % | 40,3 % |
| 3 (jako izražene bore) | | |
| Broj | 41/179 | 108/179 |
| Postotak | 22,9 % | 60,3 % |

Ljestvica glabelarnih bora (GLS); 0=nema bora, 1=blage, 2=umjerene, 3=jako izražene. Nazivnici se temelje na broju ispitanika s određenom početnom izraženošću bora pri najjačoj kontrakciji koji su imali početne GLS rezultate i GLS rezultate na 30. dan pri najjačoj kontrakciji prema ispitivačevoj ocjeni

Tablica 4. – Eksploratorna mjera ishoda djelotvornosti – Ljestvica ishoda za glabelarne bore od 0 (ne postoje) do 1 (blage) na 30. dan, utvrđeno ispitivačevom ocjenom pri najjačoj kontrakciji za ispitanike liječene lijekom NUCEIVA, prema početnim kategorijama GLS pri relaksaciji, populacija predviđena za liječenje (ITT populacija)

| Početna kategorija GLS pri relaksaciji | NUCEIVA (N=245) | |
|---|---|---|
| | GLS=0 na 30. dan pri najjačoj kontrakciji | GLS=1 na 30. dan pri najjačoj kontrakciji |
| ≤1 (tj. nema bora ili su blage) | | |
| Broj | 61/103 | 40/103 |
| Postotak | 59,2 % | 38,8 % |
| >1 (tj. bore su umjereno ili jako izražene) | | |
| Broj | 15/138 | 93/138 |
| Postotak | 10,9 % | 67,4 % |

Ljestvica glabelarnih bora (GLS); 0=nema bora, 1=blage, 2=umjerene, 3=jako izražene. Nazivnici se temelje na broju ispitanika s određenom početnom izraženošću bora pri relaksaciji koji su također imali početne GLS rezultate i GLS rezultate na 30. dan pri najjačoj kontrakciji prema ispitivačevoj ocjeni

Primjenom injekcija lijeka NUCEIVA također je smanjena izraženost glabelarnih bora pri relaksaciji, eksploratorna mjera ishoda.

Tablica 5. – Eksploratorna mjera ishoda djelotvornosti – rezultat na Ljestvici glabelarnih bora poboljšana ≥ 2 boda na 30. dan, utvrđeno ispitivačevom ocjenom pri relaksaciji, populacija bolesnika liječenih po protokolu

| Bolesnici s odgovorom za istraživačku mjeru ishoda djelotvornosti | Placebo | BOTOX | NUCEIVA | Apsolutna razlika | | |
|---|-------------|--------------|--------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | | | | BOTOX u odnosu na placebo | NUCEIVA u odnosu na placebo | NUCEIVA u odnosu na BOTOX |
| Broj | 0/27 | 36/149 | 32/133 | | | |
| Postotak | 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) |
| P-vrijednost | | | | 0,003 | 0,003 | 0,984 |

U bolesnika starijih od 65 godina postoje ograničeni klinički podaci iz ispitivanja faze 3. za lijek NUCEIVA.

Trajanje odgovora u ispitivanju faze 3. iznosilo je 139 dana, na temelju poboljšanja GLS rezultata za 1 bod.

Ukupno 922 bolesnika sudjelovalo je u dvama jednogodišnjim otvorenim nekontroliranim ispitivanjima, a tijekom tih ispitivanja prosječni je bolesnik primio tri liječenja.

Psihološki učinak glabelarnih bora potvrđen je na početku ispitivanja, a iako nije mogao biti dokazan pozitivan učinak na psihološku dobrobit, dokazani su značajni učinci na ishode koje su prijavili bolesnici u usporedbi s placeboom. Nadalje, učinci lijeka NUCEIVA na psihološku dobrobit i ishode koje su prijavili bolesnici bili su usporedivi s Botoxom, aktivnom kontrolom koja je primijenjena u pivotalnom ispitivanju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ovaj lijek nije otkriven u perifernoj krvi nakon intramuskularne injekcije preporučene doze.

S obzirom na narav ovog lijeka nisu provedena ispitivanja apsorpcije, distribucije, biotransformacije i eliminacije (ADME) na djelatnoj tvari.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza.

Reproduktivna toksičnost

Potencijalni učinak ovog lijeka na plodnost nije ispitan na životinjama. U gravidnih štakora, dnevne intramuskularne injekcije od 0,5, 1 ili 4 jedinice/kg tijekom razdoblja organogeneze (od 6. do 16. dana gestacije) nisu uzrokovale značajne toksikološke učinke na gravidne štakore i na embrionalni/fetalni razvoj povezane s ispitivanim lijekom. Nisu procijenjeni učinci na perinatalni i postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ljudski albumin

Natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

50 jedinica
30 mjeseci

100 jedinica
30 mjeseci

Rekonstituirana otopina

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za razdoblje od 72 sata pri 2 – 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek je potrebno upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, razdoblje i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, a razdoblje ne bi trebalo biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je do rekonstitucije/razrjeđivanja došlo u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (staklo tipa I) s čepom (od klorobutilne gume) i aluminijskim prstenom.

Nuceiva 100 jedinica:
Pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nuceiva 50 U:
Pakiranje sadrži jednu bočicu.
Višestruko pakiranje sadrži 4 (4 x 1) bočice.
Višestruko pakiranje sadrži 10 (10 x 1) bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija otopine treba se obaviti u skladu s pravilima aseptične tehnike. Ovaj lijek se rekonstituira s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Kao što je navedeno u donjoj tablici razrjeđivanja, odgovarajuća količina otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) mora se uvući u štrcaljku kako bi se dobila koncentracija rekonstituirane otopine od 4 jedinice/0,1 ml.

| | Bočica od 50 jedinica | Bočica od 100 jedinica |
|--|------------------------------|-------------------------------|
| Količina dodanog otapala (otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %)) | 1,25 ml | 2,5 ml |
| Dobivena doza (jedinice po 0,1 ml) | 4 jedinice | 4 jedinice |

Središnji dio gumenog čepa mora se očistiti alkoholom.

Otopina se priprema polaganim injiciranjem otapala u bočicu pomoću igle uvedene kroz gumeni čep te naknadnim laganim okretanjem bočice, izbjegavajući stvaranje mjehurića. Bočica se mora baciti ako vakuum ne uvuče otapalo u bočicu. Nakon rekonstitucije, otopinu treba vizualno provjeriti prije primjene. Smije se upotrijebiti samo bistra, bezbojna otopina bez čestica.

Postupak za sigurno zbrinjavanje bočica, štrcaljki i ostalog upotrijebljenog materijala:

Odmah nakon primjene i prije zbrinjavanja neiskorištena rekonstituirana otopina lijeka NUCEIVA u bočici i/ili štrcaljki mora biti inaktivirana s 2 ml razrijeđene otopine natrijeva hipoklorita (0,5 % ili 1 % (Javelova otopina)) te zbrinuta sukladno lokalnim propisima.

Upotrijebljene bočice, štrcaljke i ostali materijali ne smiju se isprazniti i moraju se baciti u odgovarajuće spremnike te ih se mora zbrinuti sukladno lokalnim propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

Preporuke u slučaju nezgode pri rukovanju botulinskim toksinom:

U slučaju nezgode pri rukovanju lijekom, bilo u vakuumski osušenom ili rekonstituiranom stanju, moraju se odmah poduzeti odgovarajuće mjere opisane u nastavku.

- Toksin je jako osjetljiv na toplinu i na određene kemijske agense.
- Svako prolijevanje mora se očistiti: apsorbirajućim materijalom natopljenim u otopini natrijeva hipoklorita (Javelova otopina) u slučaju vakuumski osušenog lijeka ili suhim apsorbirajućim materijalom u slučaju rekonstituiranog lijeka.
- Kontaminirane površine moraju se očistiti apsorbirajućim materijalom natopljenim u otopini natrijeva hipoklorita (Javelova otopina) i onda osušiti.
- Ako se bočica razbije, pažljivo treba pokupiti komadiće stakla i obrisati lijek kao što je navedeno gore, pritom pazeći da se ne porežete.
- Ako poprskate kožu, potrebno ju je oprati otopinom natrijeva hipoklorita i potom temeljito isprati s puno vode.
- Ako dođe do prskanja u oči, potrebno je temeljito isprati oči s puno vode ili otopinom za ispiranje očiju.

Ako se osoba koja daje injekciju ozljedi (poreže, ubode), potrebno je postupiti kao što je prethodno opisano i poduzeti odgovarajuće medicinske mjere.

Ove upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje moraju se strogo slijediti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. rujna 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Daewoong Pharmaceutical Co. Limited
35-14 Jeyakgongdan 4-gil
Hyangnam-eup
Hwaseong-si
Gyeonggi-do
18623
REPUBLIKA KOREJA

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA/50 jedinica****1. NAZIV LIJEKA**

NUCEIVA 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju
botulinski toksin tipa A

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 50 jedinica botulinskog toksina tipa A
Nakon rekonstitucije svakih 0,1 ml otopine sadrži 4 jedinice
Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih
liješkova

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ljudski albumin, natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Intramuskularna primjena
Jednokratna uporaba

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/19/1364/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA/50 jedinica – vanjska kutija višestrukog pakiranja (uključujući plavi okvir)

1. NAZIV LIJEKA

NUCEIVA 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju
botulinski toksin tipa A

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 50 jedinica botulinskog toksina tipa A
Nakon rekonstitucije svakih 0,1 ml otopine sadrži 4 jedinice
Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih
lijekova

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ljudski albumin, natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
Višestruko pakiranje: 4 (4 x 1) bočice
Višestruko pakiranje: 10 (10 x 1) bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Intramuskularna primjena
Jednokratna uporaba

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA/50 jedinica – srednja kutija višestrukog pakiranja (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

NUCEIVA 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju
botulinski toksin tipa A

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 50 jedinica botulinskog toksina tipa A
Nakon rekonstitucije svakih 0,1 ml otopine sadrži 4 jedinice
Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih
lijekova

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ljudski albumin, natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
1 bočica. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
1 bočica. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Intramuskularna primjena
Jednokratna uporaba

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA/50 jedinica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

NUCEIVA 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju
botulinski toksin tipa A
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 jedinica

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA/100 jedinica

1. NAZIV LIJEKA

NUCEIVA 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju
botulinski toksin tipa A

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 jedinica botulinskog toksina tipa A
Nakon rekonstitucije svakih 0,1 ml otopine sadrži 4 jedinice
Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih
lijekova

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ljudski albumin, natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Intramuskularna primjena
Jednokratna uporaba

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/19/1364/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA/100 jedinica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

NUCEIVA 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju
botulinski toksin tipa A
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 jedinica

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

NUCEIVA 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju botulinski toksin tipa A

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je NUCEIVA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati lijek NUCEIVA
3. Kako primjenjivati lijek NUCEIVA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek NUCEIVA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NUCEIVA i za što se koristi

NUCEIVA sadrži djelatnu tvar botulinski toksin tipa A.

Sprječava stezanje mišića, što dovodi do privremene paralize. Djeluje na način da blokira prijenos živčanih impulsa u mišiće u koje je injiciran.

NUCEIVA se primjenjuje u svrhu privremenog poboljšanja izgleda vertikalnih bora između obrva. Koristi se u odraslih bolesnika mlađih od 65 godina kod kojih te bore na licu imaju važan psihološki utjecaj.

2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati lijek NUCEIVA

Nemojte primjenjivati lijek NUCEIVA:

- ako ste alergični na botulinski toksin tipa A ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate miasteniju gravis ili Eaton-Lambertov sindrom (kronične bolesti koje zahvaćaju mišiće),
- ako imate infekciju ili upalu na planiranim mjestima primjene injekcije između obrva i iznad obrva (kao što se vidi na slici 1).

Upozorenja i mjere opreza

Kod primjene botulinskog toksina vrlo rijetko se javljaju nuspojave koje bi mogle biti vezane uz širenje botulinskog toksina na mjesta udaljenija od mjesta primjene (npr. mišićna slabost, otežano gutanje ili neželjeni ulazak hrane ili tekućine u dišne puteve). Bolesnici koji dobivaju preporučenu dozu mogu osjetiti pojačanu mišićnu slabost.

S injiciranjem se povezuju lokalizirana bol, upala/oticanje, neuobičajen osjet (parestezija), smanjen osjet (hipoestezija), osjetljivost, osip (eritem), lokalizirana infekcija, krvarenje i/ili stvaranje modrica. Bol i/ili anksioznost povezane s iglom rezultirale su vazovagalnim odgovorom poput bljedila, mučnine, znojenja, zamagljenog vida, ubrzanih otkucaja srca, ošamućenosti i/ili privremenog pada krvnog tlaka što izaziva omaglicu ili nesvjesticu.

Odmah posjetite svojeg liječnika ako otežano gutate, govorite ili dišete nakon liječenja.

- Ne preporučuje se uporaba ovog lijeka kod bolesnika s nedavnim ili ranijim problemima s gutanjem (disfagija) i disanjem koji bi prema mišljenju liječnika onemogućili sigurnu primjenu lijeka.
- Prečesta i pretjerana primjena može povećati rizik od stvaranja protutijela. Stvaranje protutijela može dovesti do neuspjeha liječenja botulinskim toksinom tipa A čak i za druge primjene.
- Vrlo rijetko može doći do alergijske reakcije nakon injiciranja botulinskog toksina. Simptomi mogu obuhvatiti kožne reakcije, uključujući koprivnjaču, svrbež i crvenilo ili bljedilo kože, otečene oči, usne, usta ili grlo, slab i ubrzan puls, omaglicu i piskanje ili nedostatak zraka.
- Nakon liječenja može doći do spuštanja kapka.

Obavijestite svojeg liječnika ako:

- ste već imali probleme s ranijim injekcijama botulinskog toksina,
- ne vidite značajno poboljšanje bora mjesec dana nakon prvog ciklusa liječenja,
- bolujete od određene bolesti živčanog sustava (poput amiotrofične lateralne skleroze ili motorne neuropatije),
- imate upalu na planiranom(im) mjestu(ima) primjene injekcije;
- su ciljani mišići injiciranja slabi ili potrošeni;
- imate poremećaj zgrušavanja krvi jer injekcija može dovesti do nastanka modrica.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka osobama mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i NUCEIVA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne preporučuje se uporaba botulinskog toksina zajedno s aminoglikozidnim antibioticima, spektinomycinom ili drugim lijekovima koji ometaju prijenos živčanih impulsa u mišić (neuromuskularni prijenos).

Obavijestite svojeg liječnika ako ste nedavno dobili injekciju s lijekom koji sadrži botulinski toksin (djelatna tvar lijeka NUCEIVA), jer to može dovesti do prejakog djelovanja ovog lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Primjena ovog lijeka ne preporučuje se tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Primjena ovog lijeka ne preporučuje se tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prilikom primjene ovog lijeka može doći do slabosti u mišićima, omaglice i smetnji vida, što upravljanje vozilima i strojevima može učiniti opasnim. Nemojte upravljati vozilima i strojevima sve dok ovi učinci lijeka ne prođu.

NUCEIVA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek NUCEIVA

Jedinične doze lijeka NUCEIVA ne mogu se zamijeniti s jediničnim dozama koje se koriste za druge pripravke botulinskog toksina.

Ovaj lijek smije injicirati samo liječnik s potrebnim znanjem i iskustvom u liječenju glabelarnih bora vidljivih pri najjačem mrštenju.

Uobičajena doza lijeka NUCEIVA je 20 jedinica. Injicirat će Vam se preporučeni volumen od 0,1 mililitra (ml) (četiri jedinice) ovog lijeka u svako od pet mjesta injiciranja.

Poboljšanje izgleda bora smještenih između obrva obično nastupa u roku od nekoliko dana nakon primjene lijeka.

O vremenskom razmaku između primjena lijeka odlučuje Vaš liječnik.

Kako se lijek NUCEIVA injicira

Ovaj lijek se injicira u Vaše mišiće (intramuskularno), izravno u zahvaćeno područje iznad i između obrva.

NUCEIVA se nakon rekonstitucije smije koristiti u samo jednom ciklusu liječenja za liječenje samo jednog bolesnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave općenito nastupaju unutar prvih nekoliko dana nakon injiciranja i prolaznog su karaktera. Većina zabilježenih nuspojava blage je do umjerene težine.

Ako imate bilo kakve poteškoće s disanjem, gutanjem ili govorom nakon što ste primili ovaj lijek, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste dobili koprivnjaču, oticanje, uključujući i oticanje lica ili grla, piskanje pri disanju, osjećaj nesvjestice ili nedostatak zraka, odmah se obratite svom liječniku jer to mogu biti simptomi alergijske reakcije.

Vjerojatnost da razvijete neku nuspojavu opisana je sljedećim kategorijama:

| | |
|---|---|
| Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) | Glavobolja, neravnoteža mišića koja dovodi do podizanja obrva ili do nesimetričnih obrva, spuštanje očnog kapka, nastanak modrice na mjestu primjene injekcije |
| Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) | Osjetilni poremećaj, osjećaj nelagode u glavi, suho oko, oticanje očnog kapka, oticanje oka, trzanje mišića, crvenilo, bol i trnci na mjestu primjene injekcije |

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek NUCEIVA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Neotvorena bočica

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što NUCEIVA sadrži

- Djelatna tvar je: 50 jedinica botulinskog toksina tipa A.
- Drugi sastojci su ljudski albumin i natrijev klorid.

Kako NUCEIVA izgleda i sadržaj pakiranja

NUCEIVA je dostupna u obliku bijelog praška za otopinu za injekciju u prozirnoj staklenoj bočici. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu ili 4 (4 x 1) bočice ili 10 (10 x 1) bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ova uputa je zadnji put revidirana u {mjesec GGGG}.

SLJEDEĆE INFORMACIJE NAMIJENJENE SU SAMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA:

Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih lijekova. Doze preporučene u jedinicama različite su od drugih pripravaka botulinskog toksina.

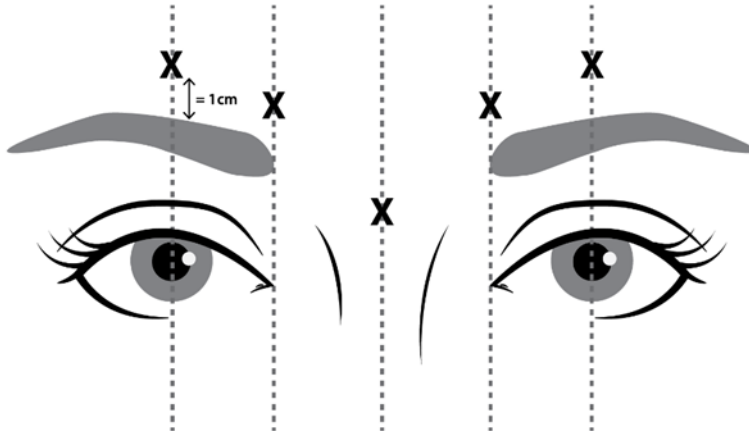
Rekonstitucija otopine treba se obaviti prema pravilima dobre kliničke prakse, osobito pridržavajući se pravila asepsa. NUCEIVA se mora rekonstituirati s otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). 1,25 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) mora se uvući u štrcaljku kako bi se dobila koncentracija rekonstituirane otopine za injekciju od 4 jedinice/0,1 ml.

| | |
|---|---------------------------------------|
| Količina dodanog otapala u bočicu od 50 jedinica (otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %)) | Dobivena doza (jedinice po 0,1 ml) |
| 1,25 ml | 4,0 jedinice |

Središnji dio gumenog čepa mora se očistiti alkoholom. Polagano ubrizgavajte otapalo u bočicu pomoću igle uvedene kroz gumeni čep te potom lagano okrećite bočicu, izbjegavajući stvaranje mjehurića. Bočica se mora baciti ako vakuum ne uvuče otapalo u bočicu. Nakon rekonstitucije otopinu za injekciju treba vizualno provjeriti prije primjene kako bi se potvrdilo da je bistra, bezbojna otopina bez čestica.

Rekonstituirana otopina lijeka NUCEIVA (50 jedinica/1,25 ml) injicira se sterilnom iglom veličine 30 G. Četiri jedinice (4 U/0,1 ml) primjenjuje se u svako od pet mjesta primjene injekcije (vidjeti sliku 1): dvije injekcije u svaki mišić *corrugator* (donji dio medijalno i gornji dio medijalno) te jedna injekcija u mišić *procerus*, što čini ukupnu dozu od 20 jedinica.

Slika 1.: Točke injiciranja



Kako bi se ublažile komplikacije ptoze (spuštanja) vjeđe, potrebno je poduzeti sljedeće korake:

- Mora se izbjegavati injiciranje u blizini mišića *levator palpebrae superioris*, pogotovo kod bolesnika s većim mišićima za spuštanje obrve.
- Lateralno injiciranje u mišić *corrugator* vrši se najmanje 1 cm iznad nadočnog luka.
- Ubrizgani volumen/doza mora biti točna i, ako je to moguće, najmanja moguća.

Postupak za sigurno zbrinjavanje bočica, štrcaljki i ostalog upotrijebljenog materijala:

Odmah nakon primjene i prije zbrinjavanja neiskorištena rekonstituirana otopina lijeka NUCEIVA u bočici i/ili štrcaljki mora biti inaktivirana s 2 ml razrijeđene otopine natrijeva hipoklorita (0,5 % ili 1 %). Nakon inaktivacije zbrinjavanje treba obaviti sukladno lokalnim propisima.

Upotrijebljene bočice, štrcaljke i ostali materijali ne smiju se isprazniti i moraju se baciti u odgovarajuće spremnike te ih se mora zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

Preporuke u slučaju nezgode pri rukovanju botulinskim toksinom:

U slučaju nezgode pri rukovanju lijekom, bilo u vakuumski osušenom ili rekonstituiranom stanju, moraju se odmah poduzeti odgovarajuće mjere opisane u nastavku.

- Toksin je jako osjetljiv na toplinu i na određene kemijske agense.
- Svako prolijevanje mora se očistiti: apsorbirajućim materijalom natopljenim u otopini natrijeva hipoklorita (Javelova otopina) u slučaju vakuumski osušenog lijeka ili suhim apsorbirajućim materijalom u slučaju rekonstituiranog lijeka.
- Kontaminirane površine moraju se očistiti apsorbirajućim materijalom natopljenim u otopini natrijeva hipoklorita (Javelova otopina) i onda osušiti.
- Ako se bočica razbije, pažljivo treba pokupiti komadiće stakla i obrisati lijek kao što je navedeno gore, pritom pazeći da se ne porežete.
- U slučaju prskanja kože potrebno je oprati otopinom natrijeva hipoklorita i potom temeljito isprati s puno vode.
- Ako dođe do prskanja u oči, potrebno je temeljito isprati oči s puno vode ili otopinom za ispiranje očiju.

- Ako se osoba koja rukuje lijekom ozlijedi (poreže, ubode), potrebno je postupiti kao što je prethodno opisano i poduzeti odgovarajuće mjere ovisno o injiciranoj dozi.

Ove upute za uporabu, rukovanje lijekom i zbrinjavanje moraju se strogo slijediti.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

NUCEIVA 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju botulinski toksin tipa A

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je NUCEIVA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati lijek NUCEIVA
3. Kako primjenjivati lijek NUCEIVA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek NUCEIVA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NUCEIVA i za što se koristi

NUCEIVA sadrži djelatnu tvar botulinski toksin tipa A.

Sprječava stezanje mišića, što dovodi do privremene paralize. Djeluje na način da blokira prijenos živčanih impulsa u mišiće u koje je injiciran.

NUCEIVA se primjenjuje u svrhu privremenog poboljšanja izgleda vertikalnih bora između obrva. Koristi se u odraslih bolesnika mlađih od 65 godina kod kojih te bore na licu imaju važan psihološki utjecaj.

2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati lijek NUCEIVA

Nemojte primjenjivati lijek NUCEIVA:

- ako ste alergični na botulinski toksin tipa A ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate miasteniju gravis ili Eaton-Lambertov sindrom (kronične bolesti koje zahvaćaju mišiće),
- ako imate infekciju ili upalu na planiranim mjestima primjene injekcije između obrva i iznad obrva (kao što se vidi na slici 1).

Upozorenja i mjere opreza

Kod primjene botulinskog toksina vrlo rijetko se javljaju nuspojave koje bi mogle biti vezane uz širenje botulinskog toksina na mjesta udaljenija od mjesta primjene (npr. mišićna slabost, otežano gutanje ili neželjeni ulazak hrane ili tekućine u dišne puteve). Bolesnici koji dobivaju preporučenu dozu mogu osjetiti pojačanu mišićnu slabost.

S injiciranjem se povezuju lokalizirana bol, upala/oticanje, neuobičajen osjet (parestezija), smanjen osjet (hipoestezija), osjetljivost, osip (eritem), lokalizirana infekcija, krvarenje i/ili stvaranje modrica. Bol i/ili anksioznost povezane s iglom rezultirale su vazovagalnim odgovorom poput bljedila, mučnine, znojenja, zamagljenog vida, ubrzanih otkucaja srca, ošamućenosti i/ili privremenog pada krvnog tlaka što izaziva omaglicu ili nesvjesticu.

Odmah posjetite svojeg liječnika ako otežano gutate, govorite ili dišete nakon liječenja.

- Ne preporučuje se uporaba ovog lijeka kod bolesnika s nedavnim ili ranijim problemima s gutanjem (disfagija) i disanjem koji bi prema mišljenju liječnika onemogućili sigurnu primjenu lijeka.
- Prečesta i pretjerana primjena može povećati rizik od stvaranja protutijela. Stvaranje protutijela može dovesti do neuspjeha liječenja botulinskim toksinom tipa A čak i za druge primjene. Kako bi se to spriječilo, razmak između dvije primjene ne smije biti manji od tri mjeseca.
- Vrlo rijetko može doći do alergijske reakcije nakon injiciranja botulinskog toksina. Simptomi mogu obuhvatiti kožne reakcije, uključujući koprivnjaču, svrbež i crvenilo ili bljedilo kože, otečene oči, usne, usta ili grlo, slab i ubrzan puls, omaglicu i piskanje ili nedostatak zraka.
- Nakon liječenja može doći do spuštanja kapka.

Obavijestite svojeg liječnika ako:

- ste već imali probleme s ranijim injekcijama botulinskog toksina,
- ne vidite značajno poboljšanje bora mjesec dana nakon prvog ciklusa liječenja,
- bolujete od određene bolesti živčanog sustava (poput amiotrofične lateralne skleroze ili motorne neuropatije),
- imate upalu na planiranom(im) mjestu(ima) primjene injekcije;
- su ciljani mišići injiciranja slabi ili potrošeni;
- imate poremećaj zgrušavanja krvi jer injekcija može dovesti do nastanka modrica.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka osobama mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i NUCEIVA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne preporučuje se uporaba botulinskog toksina zajedno s aminoglikozidnim antibioticima, spektinomycinom ili drugim lijekovima koji ometaju prijenos živčanih impulsa u mišić (neuromuskularni prijenos).

Obavijestite svojeg liječnika ako ste nedavno dobili injekciju s lijekom koji sadrži botulinski toksin (djelatna tvar lijeka NUCEIVA), jer to može dovesti do prejakog djelovanja ovog lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Primjena ovog lijeka ne preporučuje se tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Primjena ovog lijeka ne preporučuje se tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prilikom primjene ovog lijeka može doći do slabosti u mišićima, omaglice i smetnji vida, što upravljanje vozilima i strojevima može učiniti opasnim. Nemojte upravljati vozilima i strojevima sve dok ovi učinci lijeka ne prođu.

NUCEIVA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek NUCEIVA

Jedinične doze lijeka NUCEIVA ne mogu se zamijeniti s jediničnim dozama koje se koriste za druge pripravke botulinskog toksina.

Ovaj lijek smije injicirati samo liječnik s potrebnim znanjem i iskustvom u liječenju glabelarnih bora vidljivih pri najjačem mrštenju.

Uobičajena doza lijeka NUCEIVA je 20 jedinica. Injicirat će Vam se preporučeni volumen od 0,1 mililitra (ml) (četiri jedinice) ovog lijeka u svako od pet mjesta injiciranja.

Poboljšanje izgleda bora smještenih između obrva obično nastupa u roku od nekoliko dana nakon primjene lijeka.

O vremenskom razmaku između primjena lijeka odlučuje Vaš liječnik.

Kako se lijek NUCEIVA injicira

Ovaj lijek se injicira u Vaše mišiće (intramuskularno), izravno u zahvaćeno područje iznad i između obrva.

NUCEIVA se nakon rekonstitucije smije koristiti u samo jednom ciklusu liječenja za liječenje samo jednog bolesnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave općenito nastupaju unutar prvih nekoliko dana nakon injiciranja i prolaznog su karaktera. Većina zabilježenih nuspojava blage je do umjerene težine.

Ako imate bilo kakve poteškoće s disanjem, gutanjem ili govorom nakon što ste primili ovaj lijek, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste dobili koprivnjaču, oticanje, uključujući i oticanje lica ili grla, piskanje pri disanju, osjećaj nesvjestice ili nedostatak zraka, odmah se obratite svom liječniku jer to mogu biti simptomi alergijske reakcije.

Vjerojatnost da razvijete neku nuspojavu opisana je sljedećim kategorijama:

| | |
|---|---|
| Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) | Glavobolja, neravnoteža mišića koja dovodi do podizanja obrva ili do nesimetričnih obrva, spuštanje očnog kapka, nastanak modrice na mjestu primjene injekcije |
| Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) | Osjetilni poremećaj, osjećaj nelagode u glavi, suho oko, oticanje očnog kapka, oticanje oka, trzanje mišića, crvenilo, bol i trnci na mjestu primjene injekcije |

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek NUCEIVA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Neotvorena bočica

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što NUCEIVA sadrži

- Djelatna tvar je: 100 jedinica botulinskog toksina tipa A.
- Drugi sastojci su ljudski albumin i natrijev klorid.

Kako NUCEIVA izgleda i sadržaj pakiranja

NUCEIVA je dostupna u obliku bijelog praška za otopinu za injekciju u prozirnoj staklenoj bočici. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ova uputa je zadnji put revidirana u {mjesec GGGG}.

SLJEDEĆE INFORMACIJE NAMIJENJENE SU SAMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA:

Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih lijekova. Doze preporučene u jedinicama različite su od drugih pripravaka botulinskog toksina.

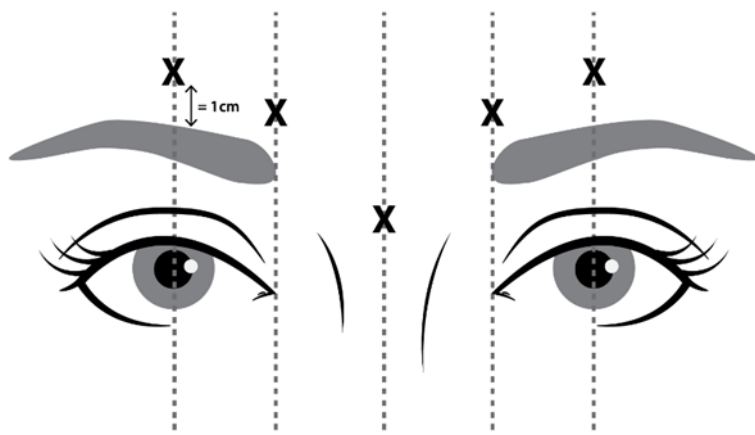
Rekonstitucija otopine treba se obaviti prema pravilima dobre kliničke prakse, osobito pridržavajući se pravila asepsa. NUCEIVA se mora rekonstituirati s otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). 2,5 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) mora se uvući u štrcaljku kako bi se dobila koncentracija rekonstituirane otopine za injekciju od 4 jedinice/0,1 ml.

| Količina dodanog otapala u bočicu od 100 jedinica (otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %)) | Dobivena doza (jedinice po 0,1 ml) |
|--|---------------------------------------|
| 2,5 ml | 4,0 jedinice |

Središnji dio gumenog čepa mora se očistiti alkoholom. Polagano ubrizgavajte otapalo u bočicu pomoću igle uvedene kroz gumeni čep te potom lagano okrećite bočicu, izbjegavajući stvaranje mjehurića. Bočica se mora baciti ako vakuum ne uvuče otapalo u bočicu. Nakon rekonstitucije otopinu za injekciju treba vizualno provjeriti prije primjene kako bi se potvrdilo da je bistra, bezbojna otopina bez čestica.

Rekonstituirana otopina lijeka NUCEIVA (100 jedinica/2,5 ml) injicira se sterilnom iglom veličine 30 G. Četiri jedinice (4 U/0,1 ml primjenjuje se u svako od pet mjesta primjene injekcije (vidjeti sliku 1): dvije injekcije u svaki mišić *corrugator* (donji dio medijalno i gornji dio medijalno) te jedna injekcija u mišić *procerus*, što čini ukupnu dozu od 20 jedinica.

Slika 1.: Točke injiciranja



Kako bi se ublažile komplikacije ptoze (spuštanja) vjeđe, potrebno je poduzeti sljedeće korake:

- Mora se izbjegavati injiciranje u blizini mišića *levator palpebrae superioris*, pogotovo kod bolesnika s većim mišićima za spuštanje obrve.
- Lateralno injiciranje u mišić *corrugator* vrši se najmanje 1 cm iznad nadočnog luka.
- Ubrizgani volumen/doza mora biti točna i, ako je to moguće, najmanja moguća.

Postupak za sigurno zbrinjavanje bočica, štrcaljki i ostalog upotrijebljenog materijala:

Odmah nakon primjene i prije zbrinjavanja neiskorištena rekonstituirana otopina lijeka NUCEIVA u bočici i/ili štrcaljki mora biti inaktivirana s 2 ml razrijeđene otopine natrijeva hipoklorita (0,5 % ili 1 %). Nakon inaktivacije zbrinjavanje treba obaviti sukladno lokalnim propisima.

Upotrijebljene bočice, štrcaljke i ostali materijali ne smiju se isprazniti i moraju se baciti u odgovarajuće spremnike te ih se mora zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

Preporuke u slučaju nezgode pri rukovanju botulinskim toksinom:

U slučaju nezgode pri rukovanju lijekom, bilo u vakuumski osušenom ili rekonstituiranom stanju, moraju se odmah poduzeti odgovarajuće mjere opisane u nastavku.

- Toksin je jako osjetljiv na toplinu i na određene kemijske agense.
- Svako prolijevanje mora se očistiti: apsorbirajućim materijalom natopljenim u otopini natrijeva hipoklorita (Javelova otopina) u slučaju vakuumski osušenog lijeka ili suhim apsorbirajućim materijalom u slučaju rekonstituiranog lijeka.
- Kontaminirane površine moraju se očistiti apsorbirajućim materijalom natopljenim u otopini natrijeva hipoklorita (Javelova otopina) i onda osušiti.
- Ako se bočica razbije, pažljivo treba pokupiti komadiće stakla i obrisati lijek kao što je navedeno gore, pritom pazeći da se ne porežete.
- U slučaju prskanja kože potrebno je oprati otopinom natrijeva hipoklorita i potom temeljito isprati s puno vode.
- Ako dođe do prskanja u oči, potrebno je temeljito isprati oči s puno vode ili otopinom za ispiranje očiju.

- Ako se osoba koja rukuje lijekom ozlijedi (poreže, ubode), potrebno je postupiti kao što je prethodno opisano i poduzeti odgovarajuće mjere ovisno o injiciranoj dozi.

Ove upute za uporabu, rukovanje lijekom i zbrinjavanje moraju se strogo slijediti.