

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUCEIVA 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
NUCEIVA 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.), hergestellt von *Clostridium botulinum*.

Jede Durchstechflasche enthält 100 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.), hergestellt von *Clostridium botulinum*.

Nach der Rekonstitution enthält 0,1 ml der Lösung 4 Einheiten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NUCEIVA wird angewendet bei Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens von mittelstarken bis starken vertikalen Falten zwischen den Augenbrauen, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (Glabellafalten), wenn das Ausmaß dieser Falten eine erhebliche psychologische Belastung darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

NUCEIVA darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und der erforderlichen Fachkenntnis in der Behandlung von Glabellafalten und unter Verwendung der erforderlichen Ausstattung angewendet werden.

Dosierung

Das empfohlene Injektionsvolumen pro Muskelstelle beträgt 4 Einheiten/0,1 ml. Fünf Injektionsstellen (siehe Abbildung 1): 2 Injektionen in jeden M. corrugator (untere Medialseite und obere Medialseite) und 1 Injektion in den M. procerus, dies entspricht einer Gesamtdosis von 20 Einheiten.

Die Botulinumtoxin-Einheiten verschiedener Arzneimittel sind nicht austauschbar. Die empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich von denen anderer Botulinumtoxin-Arzneimittel.

Wenn während der Erstbehandlung keine Nebenwirkungen auftreten, kann eine weitere Behandlung durchgeführt werden, wobei zwischen der Erst- und der Wiederholungsbehandlung ein Mindestabstand von 3 Monaten eingehalten werden muss.

Wenn einen Monat nach der ersten Behandlung kein therapeutischer Effekt (keine sichtbare Verbesserung der Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln) eingetreten ist, können die folgenden Vorgehensweisen in Betracht gezogen werden:

- Analyse der Gründe für das Therapieversagen, z. B. falsche Injektionstechnik, Injektion in die falschen Muskeln sowie mögliche Bildung Botulinumtoxin-neutralisierender Antikörper.
- Überprüfung, ob die Behandlung mit Botulinum-Toxin Typ A die angemessene Therapieform ist.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Wiederholungsinjektionen über den Zeitraum von 12 Monaten hinaus wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten über 65 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1). Dieses Arzneimittel wird nicht zur Behandlung von Patienten über 65 Jahren empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung.

NUCEIVA darf nach der Rekonstitution nur für die Behandlung eines einzigen Patienten während einer einzigen Sitzung angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise zur Anwendung, zu Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung oder vor/während der Anwendung des Arzneimittels sowie zur Handhabung und Beseitigung der Durchstechflaschen, siehe Abschnitt 6.6.

Es ist darauf zu achten, dass dieses Arzneimittel nicht in ein Blutgefäß injiziert wird, wenn die Injektion in die vertikalen Falten zwischen den Augenbrauen, die bei maximalem Stirnrunzeln sichtbar sind (auch Glabellafalten genannt), erfolgt (siehe Abschnitt 4.4).

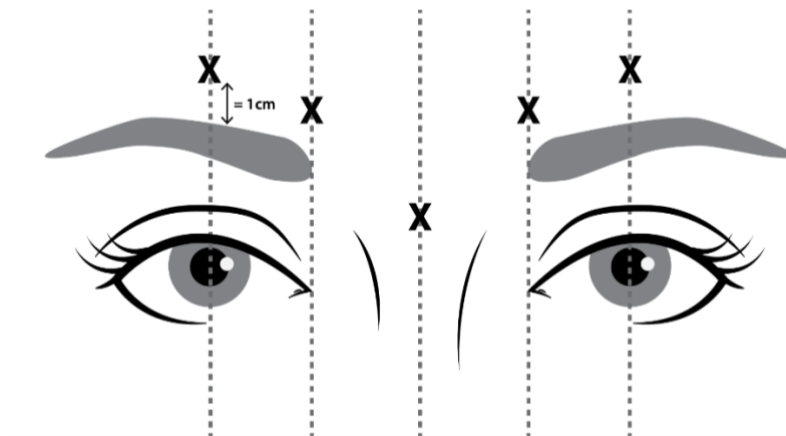
Die physische Manipulation (z. B. Reiben) der Injektionsstelle in der Phase unmittelbar nach der Anwendung sollte vermieden werden.

Anweisungen für die Anwendung bei Glabellafalten, die bei maximalem Stirnrunzeln sichtbar sind
Rekonstituiertes NUCEIVA (50 Einheiten/1,25 ml; 100 Einheiten/2,5 ml) wird mit einer sterilen 30-Gauge-Kanüle injiziert.

Um Komplikationen durch das Auftreten einer Ptosis des Augenlids zu reduzieren, sollten die folgenden Schritte durchgeführt werden:

- Zwei Injektionen sollten in jeden M. corrugator (untere und obere Medialseite) und eine Injektion in den M. procerus verabreicht werden, dies entspricht einer Gesamtdosis von 20 Einheiten.
- Injektionen in der Nähe des M. levator palpebrae superioris müssen vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit größeren Brauendepressorkomplexen.
- Injektionen in den M. corrugator lateralis sollten mindestens 1 cm oberhalb des oberen knöchernen Orbitarandes erfolgen.

Abbildung 1: Injektionsstellen



4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Generalisierte Störungen der Muskelaktivität (z. B. Myasthenia gravis oder Lambert-Eaton-Syndrom)

Infektion oder Entzündung an der vorgesehenen Injektionsstelle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Bevor der Arzt dieses Arzneimittel anwendet, muss er mit der Anatomie und den anatomischen Orientierungspunkten des Musculus procerus und des Musculus corrugator supercilii sowie den umgebenden Gefäß- und Nervenstrukturen im Glabellabereich vertraut sein. Injektionen in verletzbare anatomische Strukturen wie Nerven und Blutgefäße müssen vermieden werden.

Lokaler Schmerz, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Empfindlichkeit, Schwellung/Ödem, Erythem, lokalisierte Infektion, Blutungen und/oder Blutergüsse wurden mit der Injektion in Verbindung gebracht. Durch den Einstich der Nadel bedingte Schmerzen und/oder Angstzustände haben zu vasovagalen Reaktionen geführt, einschließlich vorübergehender symptomatischer Hypotonie und Synkope.

Vorsicht ist geboten, wenn der Zielmuskel eine ausgeprägte Schwäche oder Atrophie aufweist.

Es ist darauf zu achten, dass dieses Arzneimittel nicht in ein Blutgefäß injiziert wird, wenn die Injektion in die Glabellafalten, die bei maximalem Stirnrunzeln sichtbar sind, erfolgt (siehe Abschnitt 4.2).

Es besteht das Risiko einer Ptosis des Augenlids nach der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn bereits bei früheren Botulinumtoxin-Injektionen Komplikationen aufgetreten sind.

Blutgerinnungsstörungen

Bei der Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen ist Vorsicht geboten, da die Injektion zu Blutergüssen führen kann.

Lokale und von der Injektionsstelle entfernte Ausbreitung der Toxinwirkung

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Toxins an vom Verabreichungsort entfernte Stellen in Zusammenhang stehen, wurden für Botulinumtoxin sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Schluck- und Atemstörungen sind schwerwiegend und können zum Tode führen. Die Injektion dieses Arzneimittels wird bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Aspiration oder Dysphagie nicht empfohlen.

Patienten oder pflegende Personen sind darauf hinzuweisen, unverzüglich einen Arzt zu verständigen, wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten.

Bereits bestehende neuromuskuläre Erkrankungen

Patienten mit nicht erkannten neuromuskulären Erkrankungen können nach der Injektion von Botulinum-Toxin Typ A in der normalen Dosierung einem erhöhten Risiko für klinisch signifikante systemische Wirkungen ausgesetzt sein, darunter schwere Dysphagie und Beeinträchtigung der Atmung. In einigen dieser Fälle hielt die Dysphagie mehrere Monate an und erforderte das Legen einer Ernährungssonde (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist außerdem geboten, wenn Botulinum-Toxin Typ A zur Behandlung von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose oder mit peripheren neuromuskulären Erkrankungen angewendet wird.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten wurden nach der Injektion von Botulinumtoxin anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Deshalb sollten Epinephrin (Adrenalin) und andere antianaphylaktische Maßnahmen verfügbar sein.

Antikörperbildung

Während der Behandlung mit Botulinumtoxin kann es zur Bildung von Antikörpern gegen Botulinum-Toxin Typ A kommen. Einige der gebildeten Antikörper sind neutralisierend, was zu einem Therapieversagen von Botulinum-Toxin Typ A führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Theoretisch kann die Wirkung von Botulinumtoxin durch Aminoglykosidantibiotika, Spectinomycin oder andere Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken (z. B. neuromuskulär blockierende Arzneimittel), verstärkt werden.

Die Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung verschiedener Botulinumneurotoxin-Serotypen bzw. deren Anwendung innerhalb weniger Monate ist nicht bekannt. Eine ausgeprägte neuromuskuläre Schwäche kann sich noch verstärken, wenn ein anderes Botulinumtoxin angewendet wird, bevor die Wirkungen eines zuvor injizierten Botulinumtoxins abgeklungen sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Botulinum-Toxin Typ A bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Botulinum-Toxin Typ A in die Muttermilch übergeht. Dieses Arzneimittel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass ein anderes Botulinum-Toxin Typ A die Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es besteht ein potenzielles Risiko von Asthenie, Muskelschwäche, Schwindel und Sehstörungen, was zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen, führen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel auftreten können, gehören Augenlidptosis, eine Immunreaktion, die Ausbreitung von Toxin an vom Verabreichungsort entfernte Stellen, die Entwicklung oder Verschlimmerung einer neuromuskulären Störung und Überempfindlichkeitsreaktionen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Kopfschmerzen, die bei 9 % der Patienten auftreten, gefolgt von Augenlidptosis, die bei 1 % der Patienten auftritt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit NUCEIVA werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindelgefühl, Migräne, Störung des Muskeltonus, Sprechstörung	Gelegentlich
	Dysästhesie, Kopfbeschwerden, Hypoästhesie, Parästhesie, sensorische Störung	Selten

Augenerkrankungen	Augenlidptosis	Häufig
	Asthenopenie, Blepharospasmus, Brauenptosis, Augenlidödem, Schwellung des Auges, verschwommenes Sehen	Gelegentlich
	Doppeltsehen, trockenes Auge, sensorische Störung des Augenlids	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Selten
Gefäßerkrankungen	Gesichtsrötung	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Gelegentlich
	Hautzyste, Erythem, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Raumforderung der Haut, Hautspannen	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelzucken, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bluterguss an der Applikationsstelle, grippeähnliche Erkrankung, Bluterguss an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle	Häufig
	Injektionsstelle: Erythem, Parästhesie an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Schmerz, Druckschmerz	Selten
Untersuchungen	Augendruckmessung	Selten

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Gelegentlich
	Schwellung nach einem Eingriff, Kopfschmerz im Zusammenhang mit dem Verfahren	Selten

Hinweis: Nur bei einem der 1 659 mit NUCEIVA behandelten Personen traten seltene Ereignisse auf. Gelegentliche Ereignisse traten bei 2 bis 7 Personen auf.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anwendungsbezogene Nebenwirkungen

Anwendungsbezogene Nebenwirkungen, die nach der Anwendung dieses Arzneimittels berichtet wurden, sind einzeln betrachtet gelegentliche Ereignisse und häufige Ereignisse, wenn sie addiert werden. Dazu gehören Bluterguss an der Applikationsstelle und an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle. Selten auftretende Ereignisse an der Injektionsstelle, von denen berichtet wurde, umfassen Erythem, Parästhesie, Pruritus, Schmerz und Druckschmerz.

Nebenwirkungen der Substanzklasse Botulinum-Toxin Typ A

Muskelatrophie

Muskelatrophie wird nach wiederholter Behandlung mit Botulinum als Folge der schlaffen Lähmung der behandelten Muskeln erwartet.

Ausbreitung des Toxins

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Toxins an vom Anwendungsort entfernte Stellen in Zusammenhang stehen, wurden für Botulinumtoxin sehr selten berichtet (z. B. Muskelschwäche, Atembeschwerden, Dysphagie oder Obstipation) (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Injektion von Botulinumtoxin kann sehr selten eine anaphylaktische Reaktion auftreten. Deshalb sollten Epinephrin (Adrenalin) und andere antianaphylaktische Maßnahmen verfügbar sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung treten möglicherweise nicht unmittelbar nach einer Injektion auf. Nach versehentlicher Injektion oder Einnahme muss der Patient mehrere Tage medizinisch auf Anzeichen und Symptome einer allgemeinen Muskelschwäche oder Muskellähmung überwacht werden. Eine Einweisung in ein Krankenhaus sollte bei Patienten mit Symptomen einer Vergiftung mit Botulinum-Toxin Typ A (allgemeine Schwäche, Ptosis, Diplopie, Schluck- und Sprechstörungen oder Lähmung der Atemmuskulatur) erwogen werden.

Eine zu häufige Anwendung oder eine zu hohe Dosierung können das Risiko der Antikörperbildung erhöhen. Die Bildung von Antikörpern kann zu Therapieversagen führen.

Die Überdosierung dieses Arzneimittels ist abhängig von der Dosis, der Injektionsstelle und den Eigenschaften der tiefer liegenden Gewebeschichten. Es wurden bisher keine Fälle von systemischer Toxizität infolge einer versehentlichen Injektion von Botulinum-Toxin Typ A beobachtet. Zu hohe Dosen können zu lokalen oder von der Injektionsstelle entfernten, generalisierten und tiefen neuromuskulären Lähmungen führen. Es wurden bisher keine Fälle einer Einnahme von Botulinum-Toxin Typ A berichtet.

Maßnahmen bei Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung muss der Patient medizinisch auf Symptome übermäßiger Muskelschwäche oder Muskellähmung überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, andere Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel,
ATC-Code: M03AX01.

Wirkmechanismus

Botulinum-Toxin Typ A blockiert durch Spaltung von SNAP-25 die periphere Acetylcholinfreisetzung an den präsynaptischen, cholinergen Nervenendigungen. SNAP-25 ist ein Protein, das für die erfolgreiche Bindung und Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln, die sich in den Nervenendigungen befinden, wesentlich ist. Daher kommt es zu einer Denervierung des Muskels und zu einer schlaffen Lähmung.

Nach der Injektion erfolgt initial eine schnelle, hochaffine Bindung des Toxins an spezifische Rezeptoren der Zelloberfläche. Daraufhin wird das Toxin mittels rezeptorvermittelter Endozytose durch die Plasmamembran transportiert. Schließlich wird das Toxin in das Zytosol abgegeben, wobei es zu einer progressiven Hemmung der Acetylcholinfreisetzung kommt. Klinische Anzeichen treten innerhalb von 2 bis 3 Tagen auf, wobei die maximale Wirkung 4 Wochen nach der Injektion zu beobachten ist.

Die Wiederherstellung der Impulsübertragung nach intramuskulärer Injektion erfolgt normalerweise innerhalb von 12 Wochen nach der Injektion, wenn sich neue Nervenendigungen bilden und mit den motorischen Endplatten verbinden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Glabbellafalten

540 Patienten mit mittelstarken bis starken, bei maximalem Stirnrunzeln sichtbaren Glabbellafalten, für die ihre Glabbellafalten eine erhebliche psychologische Belastung darstellten (in Bezug auf Stimmung, Angstzustände oder depressive Symptome), wurden in die europäisch-kanadische klinische Studie aufgenommen.

Injektionen mit NUCEIVA reduzierten die Ausprägung der bei maximalem Stirnrunzeln sichtbaren Glabbellafalten signifikant um mindestens 1 Punkt über einen Zeitraum von bis zu 139 Tagen. Dabei wurde die Ausprägung der Glabbellafalten bei maximalem Stirnrunzeln vom Prüfarzt bewertet.

Tabelle 2 — Primärer Wirksamkeitsendpunkt — Glabellafalten-Skalenscore von 0 (keine Falten) oder 1 (leichte Falten) an Tag 30, basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes bei maximaler Kontraktion, PP-Population

Responder für den primären Wirksamkeitsendpunkt	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolute Differenz		
				BOTOX vs. Placebo	NUCEIVA vs. Placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Anzahl	2/48	202/244	205/235			
Prozentsatz	4,2 %	82,8 %	87,2 %	78,6 %	83,1 %	4,4 %
(% KI)	(0,0; 9,8)	(78,1; 87,5)	(83,0; 91,5)	(66,5; 85,5)	(70,3; 89,4)	(-1,9; 10,8)
p-Wert				< 0,001	< 0,001	

Glabellafalten-Skala (*Glabellar Line Scale* — GLS); 0 = keine Falten, 1 = leichte Falten, 2 = mittelstarke Falten, 3 = starke Falten

Zwei Tage nach der Injektion wurden 12,2 % (6/49) der mit Placebo behandelten Patienten, 57,0 % (139/244) der mit Botox und 54,2 % (130/240) der mit NUCEIVA behandelten Patienten von den Prüfarzten als Responder eingestuft (keine oder leicht ausgeprägte Falten bei maximalem Stirnrunzeln).

Tabelle 3 — Explorativer Wirksamkeitsendpunkt — Glabellafalten-Skalenscore von 0 (keine Falten) oder 1 (leichte Falten) an Tag 30, basierend auf der Beurteilung der mit NUCEIVA behandelten Studienteilnehmer durch den Prüfarzt bei maximaler Kontraktion, basierend auf dem GLS-Score bei Studienbeginn bei maximaler Kontraktion, ITT-Population

GLS-Score bei Studienbeginn bei maximaler Kontraktion	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 an Tag 30 bei maximaler Kontraktion	GLS = 1 an Tag 30 bei maximaler Kontraktion
2 (mittelstarke Falten)		
Anzahl	35/62	25/62
Prozentsatz	56,5 %	40,3 %
3 (starke Falten)		
Anzahl	41/179	108/179
Prozentsatz	22,9 %	60,3 %

Glabellafalten-Skala (GLS); 0 = keine Falten, 1 = leichte Falten, 2 = mittelstarke Falten, 3 = starke Falten. Die Nenner basieren auf der Anzahl der Studienteilnehmer mit dem angegebenen Schweregrad bei Studienbeginn bei maximaler Kontraktion, die sowohl GLS-Scores bei Studienbeginn als auch an Tag 30 bei maximaler Kontraktion, beurteilt durch den Prüfarzt, aufwiesen.

Tabelle 4 — Explorativer Wirksamkeitsendpunkt — Glabellafalten-Skalenscore von 0 (keine Falten) oder 1 (leichte Falten) an Tag 30, basierend auf der Beurteilung der mit NUCEIVA behandelten Studienteilnehmer durch den Prüfarzt bei maximaler Kontraktion, basierend auf den GLS-Kategorien bei Studienbeginn im Ruhezustand, ITT-Population

GLS-Kategorie bei Studienbeginn im Ruhezustand	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 an Tag 30 bei maximaler Kontraktion	GLS = 1 an Tag 30 bei maximaler Kontraktion
≤ 1 (d. h. keine oder leichte Falten)		
Anzahl	61/103	40/103
Prozentsatz	59,2 %	38,8 %
> 1 (d. h. mittelstarke oder starke Falten)		
Anzahl	15/138	93/138
Prozentsatz	10,9 %	67,4 %

Glabellafalten-Skala (GLS); 0 = keine Falten, 1 = leichte Falten, 2 = mittelstarke Falten, 3 = starke Falten. Die Nenner basieren auf der Anzahl der Studienteilnehmer mit dem angegebenen Schweregrad bei Studienbeginn im Ruhezustand, die außerdem sowohl GLS-Scores bei Studienbeginn als auch an Tag 30 bei maximaler Kontraktion, beurteilt durch den Prüfarzt, aufwiesen.

NUCEIVA-Injektionen reduzierten auch den Schweregrad der Glabellafalten im Ruhezustand, einem explorativen Endpunkt.

Tabelle 5 — Explorativer Wirksamkeitsendpunkt — Verbesserung des Glabellafalten-Skalenscores um ≥ 2 Punkte an Tag 30, basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes im Ruhezustand, PP-Population

Responder für den explorativen Wirksamkeitsendpunkt	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Absolute Differenz		
				BOTOX vs. Placebo	NUCEIVA vs. Placebo	NUCEIVA vs. BOTOX
Anzahl	0/27	36/149	32/133			
Prozentsatz	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %
(% KI)	(0,0; 12,8)	(17,5; 31,8)	(17,1; 32,2)	(11,4; 32,3)	(11,3; 32,4)	(-10,1; 9,9)
p-Wert				0,003	0,003	0,984

Es liegen begrenzte klinische Daten aus einer Phase-III-Studie zur Anwendung von NUCEIVA bei Patienten über 65 Jahren vor.

Die Dauer des Ansprechens in der Phase-III-Studie betrug 139 Tage, basierend auf einer GLS-Verbesserung um 1 Punkt.

Insgesamt 922 Patienten nahmen an zwei einjährigen offenen, unkontrollierten Studien teil, und im Laufe dieser Studien erhielten die Patienten im Durchschnitt drei Behandlungen.

Die psychologische Auswirkung der Glabellafalten wurde bei Studienbeginn bestätigt, und obwohl keine positive Wirkung auf das psychische Wohlbefinden nachgewiesen werden konnte, wurden im Vergleich zu Placebo signifikante Auswirkungen auf Patientenberichte bezüglich der Ergebnisse nachgewiesen. Darüber hinaus waren die Auswirkungen von NUCEIVA auf das psychische Wohlbefinden und die von den Patienten berichteten Ergebnisse vergleichbar mit BOTOX, der aktiven Kontrolle, die in der Zulassungsstudie verwendet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dieses Arzneimittel wurde nach intramuskulärer Injektion in der empfohlenen Dosierung nicht im peripheren Blut nachgewiesen.

Studien zur Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination (ADME) des Wirkstoffs wurden aufgrund der Art dieses Arzneimittels nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

Die möglichen Auswirkungen dieses Arzneimittels auf die Fertilität wurden bei Tieren nicht untersucht. Bei trächtigen Ratten hatten tägliche intramuskuläre Injektionen von 0,5 Einheiten/kg, 1 Einheit/kg oder 4 Einheiten/kg während der Organogenese (zwischen dem 6. und 16. Trächtigkeitstag) keine durch das Prüfprodukt bedingten, signifikanten toxikologischen Wirkungen auf die Muttertiere und die embryofetale Entwicklung. Die Auswirkungen auf die peri-/postnatale Entwicklung wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albuminlösung vom Menschen
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

50 Einheiten
30 Monate

100 Einheiten
30 Monate

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde über 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Chlorobutylgummi) und einer Versiegelung (Aluminium).

Nuceiva 100 Einheiten:

Packungen mit einer Durchstechflasche.

Nuceiva 50 Einheiten:

Packungen mit einer Durchstechflasche.

Mehrfachpackung enthält 4 (4 x 1) Durchstechflaschen.

Mehrfachpackung enthält 10 (10 x 1) Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Rekonstitution muss unter Einhaltung geeigneter aseptischer Verfahren durchgeführt werden. Dieses Arzneimittel wird mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) rekonstituiert. Die benötigte Menge an Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) ist gemäß nachstehender Verdünnungstabelle in eine Spritze aufzuziehen, um eine rekonstituierte Lösung mit einer Konzentration von 4 Einheiten/0,1 ml zu erhalten.

	Durchstechflasche mit 50 Einheiten	Durchstechflasche mit 100 Einheiten
Menge an Lösungsmittel (Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%)), die hinzugefügt wird	1,25 ml	2,5 ml
Resultierende Dosis (Einheiten pro 0,1 ml)	4 Einheiten	4 Einheiten

Der Mittelteil des Gummistopfens muss mit Alkohol gereinigt werden.

Die Lösung wird hergestellt, indem das Lösungsmittel langsam mit einer Kanüle durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche injiziert wird. Anschließend wird die Durchstechflasche vorsichtig geschwenkt, um Blasenbildung zu vermeiden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Nach der Rekonstitution ist die Lösung vor Anwendung visuell zu prüfen. Es darf nur eine klare, farblose Lösung ohne Partikel verwendet werden.

Vorgehensweise zur sicheren Entsorgung der Durchstechflaschen, Spritzen und verwendeten Materialien:

Unmittelbar nach der Anwendung und vor der Entsorgung muss nicht benutzte rekonstituierte NUCEIVA-Lösung in der Durchstechflasche und/oder der Spritze inaktiviert werden. Hierzu 2 ml

verdünnte Natriumhypochloritlösung (0,5%ig oder 1%ig, Javelwasser) zusetzen und entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen.

Gebrauchte Durchstechflaschen, Spritzen oder Materialien dürfen nicht entleert werden, sondern müssen in entsprechenden Behälter geworfen und entsprechend den nationalen Anforderungen als medizinische, biologisch gefährliche Abfälle beseitigt werden.

Empfehlungen bei Unfällen während des Umgangs mit Botulinumtoxin:

Wenn beim Umgang mit dem Arzneimittel im vakuumgetrockneten oder im rekonstituierten Zustand ein Unfall auftritt, müssen sofort die im Folgenden beschriebenen geeigneten Maßnahmen eingeleitet werden:

- Das Toxin ist sehr hitzeempfindlich. Es ist außerdem empfindlich gegenüber bestimmten chemischen Stoffen.
- Verschüttetes Arzneimittel muss aufgewischt werden: im Falle des vakuumgetrockneten Arzneimittels mit einem saugfähigen Material, das mit Natriumhypochloritlösung (Javelwasser) getränkt wurde, oder im Falle des rekonstituierten Arzneimittels mit einem trockenen saugfähigen Material.
- Kontaminierte Oberflächen müssen mit einem saugfähigen Material gereinigt werden, das mit Natriumhypochloritlösung (Javelwasser) getränkt wurde. Anschließend trocknen lassen.
- Wenn eine Durchstechflasche zerbricht, die Glassplitter vorsichtig aufsammeln und das Arzneimittel, wie oben beschrieben, aufwischen. Schnittverletzungen der Haut vermeiden.
- Spritzer auf der Haut mit Natriumhypochloritlösung abwaschen und anschließend mit reichlich Wasser gründlich abspülen.
- Wenn Spritzer in die Augen gelangen, die Augen mit reichlich Wasser und einer Augenwaschlösung gründlich ausspülen.

Wenn sich die injizierende Person verletzt (Schnitt- oder Stichverletzungen), wie oben beschrieben vorgehen und die entsprechenden medizinischen Maßnahmen ergreifen.

Diese Hinweise zur Anwendung, Handhabung und Beseitigung müssen strikt eingehalten werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Daewoong Pharmaceutical Co. Limited

35-14 Jeyakgongdan 4-gil

Hyangnam-eup

Hwaseong-si

Gyeonggi-do

18623

REPUBLIK KOREA

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Evolus Pharma B.V.

Apollolaan 151

1077 AR Amsterdam

NIEDERLANDE

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschrieben und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON/50 Einheiten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUCEIVA 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)
Nach der Rekonstitution enthält 0,1 ml der Lösung 4 Einheiten
Botulinum-Toxin-Einheiten verschiedener Arzneimittel sind nicht austauschbar

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Albuminlösung vom Menschen, Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung
Zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C)

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1364/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON/50 Einheiten – Umkarton für Bündelpackungen (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUCEIVA 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)
Nach der Rekonstitution enthält 0,1 ml der Lösung 4 Einheiten
Botulinum-Toxin-Einheiten verschiedener Arzneimittel sind nicht austauschbar

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Albuminlösung vom Menschen, Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Bündelpackung: 4 (4 x 1) Durchstechflaschen
Bündelpackung: 10 (10 x 1) Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung
Zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C)

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON/50 Einheiten – Zwischenkarton für Bündelpackungen (ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUCEIVA 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)
Nach der Rekonstitution enthält 0,1 ml der Lösung 4 Einheiten
Botulinum-Toxin-Einheiten verschiedener Arzneimittel sind nicht austauschbar

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Albuminlösung vom Menschen, Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig
1 Durchstechflasche. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung
Zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C)

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
--

DURCHSTECHFLASCHE/50 Einheiten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

NUCEIVA 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 Einheiten

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON/100 Einheiten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUCEIVA 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)
Nach der Rekonstitution enthält 0,1 ml der Lösung 4 Einheiten
Botulinum-Toxin-Einheiten verschiedener Arzneimittel sind nicht austauschbar

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Albuminlösung vom Menschen, Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung
Zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C)

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1364/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE/100 Einheiten****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

NUCEIVA 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.)
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 Einheiten

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

NUCEIVA 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Botulinum-Toxin Typ A

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist NUCEIVA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NUCEIVA beachten?
3. Wie ist NUCEIVA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NUCEIVA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist NUCEIVA und wofür wird es angewendet?

NUCEIVA enthält den Wirkstoff Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.).

Dieser verhindert, dass sich die Muskeln zusammenziehen, was zu einer vorübergehenden Lähmung führt. Er wirkt, indem er die Nervensignale an die Muskeln, in die er injiziert wurde, blockiert.

NUCEIVA wird zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens von vertikalen Falten zwischen den Augenbrauen angewendet. NUCEIVA wird bei Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren angewendet, für die diese Gesichtsfalten eine erhebliche psychologische Belastung darstellen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NUCEIVA beachten?

NUCEIVA darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen Botulinum-Toxin Typ A oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an Myasthenia gravis oder Eaton-Lambert-Syndrom (chronische Muskelerkrankungen) leiden;
- wenn Sie eine Infektion oder Entzündung an der vorgesehenen Injektionsstelle zwischen und über den Augenbrauen (wie in Abbildung 1 dargestellt) haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Botulinumtoxins von der Injektionsstelle in Zusammenhang stehen, können sehr selten auftreten (z. B. Muskelschwäche, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Nahrung oder Flüssigkeit, die in die Atemwege gelangen). Bei Patienten, die die empfohlenen Dosen erhalten, kann eine übersteigerte Muskelschwäche auftreten.

Lokaler Schmerz, Entzündung/Schwellung, anomale Empfindung (Parästhesie), herabgesetzte Berührungsempfindung (Hypoästhesie), Empfindlichkeit, Ausschlag (Erythem), lokalisierte Infektion, Blutungen und/oder Blutergüsse wurden mit der Injektion in Verbindung gebracht. Durch den Einstich der Nadel bedingte Schmerzen und/oder Angstzustände haben zu vasovagalen Reaktionen geführt, wie

Blässe, Übelkeit, Schwitzen; verschwommenem Sehen, schnellem Puls, Schwindel und/oder einem vorübergehendem Abfall des Blutdrucks, der Schwindelgefühl oder Ohnmacht verursacht.

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn nach der Behandlung Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten.

- Die Anwendung dieses Arzneimittels wird nicht empfohlen bei Patienten, die vor kurzem oder in der Vergangenheit Schluckbeschwerden (Dysphagie) oder Atemprobleme hatten, die nach Meinung Ihres Arztes eine sichere Anwendung des Arzneimittels ausschließen würden.
- Eine zu häufige Anwendung oder eine zu hohe Dosierung können zu Antikörperbildung führen. Antikörperbildung kann dazu führen, dass Botulinum-Toxin Typ A auch bei anderen Anwendungen nicht mehr wirkt.
- Sehr selten kann es nach der Injektion von Botulinumtoxin zu einer allergischen Reaktion kommen. Zu den Symptomen können Hautreaktionen, einschließlich Nesselsucht und Juckreiz, sowie gerötete oder blasse Haut, geschwollene Augen oder Lippen, Schwellung in Mund oder Hals, schwacher und schneller Puls, Schwindelgefühl und Keuchatmung oder Atemlosigkeit gehören.
- Nach der Behandlung kann ein Herabhängen des Augenlids auftreten.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt,

- wenn Sie bereits bei früheren Botulinumtoxin-Injektionen Probleme hatten;
- wenn Sie einen Monat nach der ersten Behandlung keine deutliche Verbesserung Ihrer Falten erkennen;
- wenn Sie an bestimmten Erkrankungen leiden, die das Nervensystem betreffen (wie amyotropher Lateralsklerose oder motorische Neuropathie);
- wenn Sie eine Entzündung an der/den vorgesehenen Injektionsstelle(n) haben;
- wenn die zu injizierenden Muskeln schwach oder zurückgebildet sind;
- wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung haben, da die Injektion zu Blutergüssen führen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung dieses Arzneimittels wird bei Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von NUCEIVA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Anwendung von Botulinumtoxin zusammen mit Aminoglykosidantibiotika, Spectinomycin oder anderen Arzneimitteln, die die neuromuskuläre Reizleitung beeinflussen, wird nicht empfohlen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen vor kurzem ein Botulinumtoxin (der Wirkstoff in NUCEIVA) enthaltendes Arzneimittel injiziert wurde, da dies die Wirkung dieses Arzneimittels übermäßig verstärken kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel kann es zu Muskelschwäche, Schwindel und Sehstörungen kommen. Deshalb kann das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen gefährlich sein. Führen Sie keine Fahrzeuge und bedienen Sie keine Maschinen, bevor diese Symptome abgeklungen sind.

NUCEIVA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist NUCEIVA anzuwenden?

Die Dosiseinheiten für NUCEIVA sind nicht mit denjenigen anderer Botulinumtoxin-haltiger Arzneimittel austauschbar.

Dieses Arzneimittel darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und der erforderlichen Fachkenntnis in der Behandlung von Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln injiziert werden.

Die übliche Dosis von NUCEIVA beträgt 20 Einheiten. Sie erhalten eine Injektion mit dem empfohlenen Volumen von jeweils 0,1 Milliliter (ml) (4 Einheiten) dieses Arzneimittels in jede der 5 Injektionsstellen.

Eine Verbesserung der Ausprägung der Falten zwischen den Augenbrauen tritt im Allgemeinen innerhalb weniger Tage nach der Behandlung ein.

Der zeitliche Abstand zwischen den Behandlungen wird von Ihrem Arzt festgelegt.

Wie wird NUCEIVA injiziert?

Dieses Arzneimittel wird in die Muskeln (intramuskulär) injiziert. Es wird direkt in den betroffenen Bereich über und zwischen den Augenbrauen injiziert.

NUCEIVA darf nach der Rekonstitution nur für die Behandlung eines einzigen Patienten während einer einzigen Sitzung angewendet werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Im Allgemeinen treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und sind vorübergehender Natur. Die meisten Nebenwirkungen sind von schwacher bis mittelschwerer Intensität.

Wenn bei Ihnen nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel Atem-, Schluck- oder Sprechprobleme auftreten, verständigen Sie umgehend Ihren Arzt.

Wenn bei Ihnen Nesselsucht, Schwellungen einschließlich Schwellungen von Gesicht oder Hals, Atemgeräusche, Gefühl der Ohnmacht oder Schwäche oder Kurzatmigkeit auftreten, verständigen Sie umgehend Ihren Arzt, da es sich dabei um Symptome einer allergischen Reaktion handeln kann.

Die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung wird anhand der folgenden Kategorien beschrieben:

Häufig (Kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)	Kopfschmerzen, Muskelungleichgewicht, was zu angehobenen oder asymmetrischen Augenbrauen führt, Herabhängen des Augenlids, Bluterguss an der Injektionsstelle
Gelegentlich (Kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)	Sensorische Störung, Kopfbeschwerden, trockenes Auge, Schwellung des Augenlids, Schwellung des Auges, Muskelzucken, an der Injektionsstelle: Rötung, Schmerzen, Kribbeln

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NUCEIVA aufzubewahren?

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ungeöffnete Durchstechflasche

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NUCEIVA enthält

- Der Wirkstoff ist: 50 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.).
- Die sonstigen Bestandteile sind Albuminlösung vom Menschen und Natriumchlorid.

Wie NUCEIVA aussieht und Inhalt der Packung

NUCEIVA ist als weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in einer durchsichtigen Durchstechflasche aus Glas erhältlich.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche oder 4 (4 x 1) Durchstechflaschen oder 10 (10 x 1) Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

DIE FOLGENDEN INFORMATIONEN SIND FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL BESTIMMT:

Die Botulinumtoxin-Einheiten verschiedener Arzneimittel sind nicht austauschbar. Die in Einheiten empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich von denen anderer Botulinumtoxin-haltiger Arzneimittel.

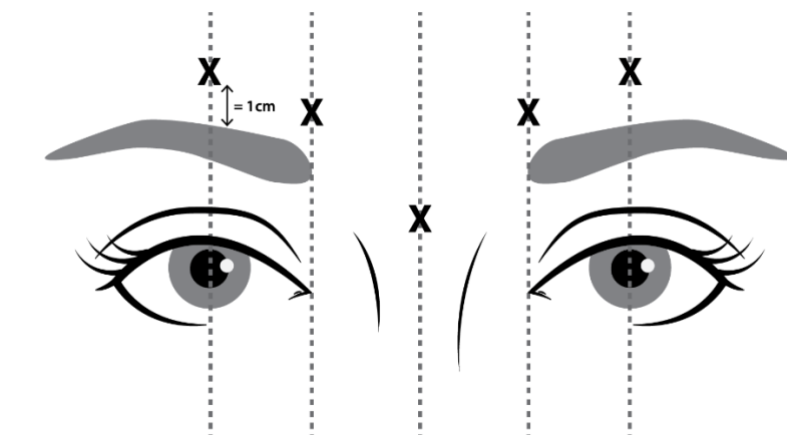
Die Rekonstitution muss gemäß den Regeln der guten klinischen Praxis durchgeführt werden, insbesondere unter Einhaltung eines aseptischen Verfahrens. NUCEIVA wird mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) rekonstituiert. 1,25 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) werden in einer Spritze aufgezogen, um eine rekonstituierte Injektionslösung mit einer Konzentration von 4 Einheiten/0,1 ml zu erhalten.

Menge an Lösungsmittel, die einer Durchstechflasche mit 50 Einheiten zugegeben wird (0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke)	Resultierende Dosis (Einheiten pro 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 Einheiten

Der Mittelteil des Gummistopfens muss mit Alkohol gereinigt werden. Das Lösungsmittel langsam mit einer Kanüle durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche injizieren. Anschließend die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, um Blasenbildung zu vermeiden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Nach der Rekonstruktion ist die Injektionslösung vor der Anwendung visuell zu überprüfen, um sicherzustellen, dass es sich um eine klare, farblose Lösung ohne Partikel handelt.

Rekonstituiertes NUCEIVA (50 Einheiten/1,25 ml) wird mit einer sterilen 30-Gauge-Kanüle injiziert. In jeder der 5 Injektionsstellen werden vier Einheiten (4 Einheiten/0,1 ml) injiziert (siehe Abbildung 1): 2 Injektionen in jeden M. corrugator (untere Medialseite und obere Medialseite) und 1 Injektion in den M. procerus, dies entspricht einer Gesamtdosis von 20 Einheiten.

Abbildung 1: Injektionsstellen



Um Komplikationen durch das Auftreten einer Ptosis des Augenlids zu reduzieren, sollten die folgenden Schritte durchgeführt werden:

- Injektionen in der Nähe des M. levator palpebrae superioris müssen vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit größeren Brauendepressorkomplexen.

- Injektionen in den M. corrugator lateralis sollten mindestens 1 cm oberhalb des oberen knöchernen Orbitarandes erfolgen.
- Es ist sicherzustellen, dass das injizierte Volumen/die injizierte Dosis exakt ist und nach Möglichkeit auf ein Minimum reduziert wird.

Vorgehensweise zur sicheren Entsorgung der Durchstechflaschen, Spritzen und verwendeten Materialien:

Unmittelbar nach der Anwendung und vor der Entsorgung muss nicht benutzte rekonstituierte NUCEIVA-Injektionslösung in der Durchstechflasche und/oder der Spritze mit 2 ml verdünnter Natriumhypochloritlösung (0,5 % oder 1 % verfügbares Chlor) inaktiviert werden. Nach der Inaktivierung entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen.

Gebrauchte Durchstechflaschen, Spritzen oder Materialien dürfen nicht entleert werden, sondern müssen in entsprechende Behälter geworfen und entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigt werden.

Empfehlungen bei Unfällen während des Umgangs mit Botulinumtoxin:

Wenn beim Umgang mit dem Arzneimittel im vakuumgetrockneten oder im rekonstituierten Zustand ein Unfall auftritt, müssen sofort die im Folgenden beschriebenen geeigneten Maßnahmen eingeleitet werden:

- Das Toxin ist sehr hitzeempfindlich. Es ist außerdem empfindlich gegenüber bestimmten chemischen Stoffen.
- Verschüttetes Arzneimittel muss aufgewischt werden: im Falle des vakuumgetrockneten Arzneimittels mit einem saugfähigen Material, das mit Natriumhypochloritlösung (Javelwasser) getränkt wurde, oder im Falle des rekonstituierten Arzneimittels mit einem trockenen saugfähigen Material.
- Kontaminierte Oberflächen müssen mit einem saugfähigen Material gereinigt werden, das mit Natriumhypochloritlösung (Javelwasser) getränkt wurde. Anschließend trocknen lassen.
- Wenn eine Durchstechflasche zerbricht, die Glassplitter vorsichtig aufsammeln und das Arzneimittel, wie oben beschrieben, aufwischen. Schnittverletzungen der Haut vermeiden.
- Spritzer mit Natriumhypochloritlösung abwaschen und anschließend mit reichlich Wasser gründlich abspülen.
- Wenn Spritzer in die Augen gelangen, die Augen mit reichlich Wasser und einer Augenwaschlösung gründlich ausspülen.
- Wenn sich der Anwender selbst verletzt (Schnitt- oder Stichverletzungen), wie oben beschrieben vorgehen und je nach injizierter Dosis die entsprechenden medizinischen Maßnahmen ergreifen.

Diese Hinweise zur Anwendung, Handhabung und Beseitigung müssen strikt eingehalten werden.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

NUCEIVA 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Botulinum-Toxin Typ A

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist NUCEIVA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NUCEIVA beachten?
3. Wie ist NUCEIVA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NUCEIVA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist NUCEIVA und wofür wird es angewendet?

NUCEIVA enthält den Wirkstoff Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.).

Dieser verhindert, dass sich die Muskeln zusammenziehen, was zu einer vorübergehenden Lähmung führt. Er wirkt, indem er die Nervensignale an die Muskeln, in die er injiziert wurde, blockiert.

NUCEIVA wird zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens von vertikalen Falten zwischen den Augenbrauen angewendet. NUCEIVA wird bei Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren angewendet, für die diese Gesichtsfalten eine erhebliche psychologische Belastung darstellen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NUCEIVA beachten?

NUCEIVA darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen Botulinum-Toxin Typ A oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an Myasthenia gravis oder Eaton-Lambert-Syndrom (chronische Muskelerkrankungen) leiden;
- wenn Sie eine Infektion oder Entzündung an der vorgesehenen Injektionsstelle zwischen und über den Augenbrauen (wie in Abbildung 1 dargestellt) haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Botulinumtoxins von der Injektionsstelle in Zusammenhang stehen, können sehr selten auftreten (z. B. Muskelschwäche, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Nahrung oder Flüssigkeit, die in die Atemwege gelangen). Bei Patienten, die die empfohlenen Dosen erhalten, kann eine übersteigerte Muskelschwäche auftreten.

Lokaler Schmerz, Entzündung/Schwellung, anomale Empfindung (Parästhesie), herabgesetzte Berührungsempfindung (Hypoästhesie), Empfindlichkeit, Ausschlag (Erythem), lokalisierte Infektion, Blutungen und/oder Blutergüsse wurden mit der Injektion in Verbindung gebracht. Durch den Einstich der Nadel bedingte Schmerzen und/oder Angstzustände haben zu vasovagalen Reaktionen geführt, wie

Blässe, Übelkeit, Schwitzen; verschwommenem Sehen, schnellem Puls, Schwindel und/oder einem vorübergehendem Abfall des Blutdrucks, der Schwindelgefühl oder Ohnmacht verursacht.

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn nach der Behandlung Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten.

- Die Anwendung dieses Arzneimittels wird nicht empfohlen bei Patienten, die vor kurzem oder in der Vergangenheit Schluckbeschwerden (Dysphagie) oder Atemprobleme hatten, die nach Meinung Ihres Arztes eine sichere Anwendung des Arzneimittels ausschließen würden.
- Eine zu häufige Anwendung oder eine zu hohe Dosierung können zu Antikörperbildung führen. Antikörperbildung kann dazu führen, dass Botulinum-Toxin Typ A auch bei anderen Anwendungen nicht mehr wirkt. Um dies zu verhindern, muss der Zeitabstand zwischen den Anwendungen mindestens drei Monate betragen.
- Sehr selten kann es nach der Injektion von Botulinumtoxin zu einer allergischen Reaktion kommen. Zu den Symptomen können Hautreaktionen, einschließlich Nesselsucht und Juckreiz, sowie gerötete oder blasse Haut, geschwollene Augen oder Lippen, Schwellung in Mund oder Hals, schwacher und schneller Puls, Schwindelgefühl und Keuchatmung oder Atemlosigkeit gehören.
- Nach der Behandlung kann ein Herabhängen des Augenlids auftreten.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt,

- wenn Sie bereits bei früheren Botulinumtoxin-Injektionen Probleme hatten;
- wenn Sie einen Monat nach der ersten Behandlung keine deutliche Verbesserung Ihrer Falten erkennen;
- wenn Sie an bestimmten Erkrankungen leiden, die das Nervensystem betreffen (wie amyotropher Lateralsklerose oder motorische Neuropathie);
- wenn Sie eine Entzündung an der/den vorgesehenen Injektionsstelle(n) haben;
- wenn die zu injizierenden Muskeln schwach oder zurückgebildet sind;
- wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung haben, da die Injektion zu Blutergüssen führen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung dieses Arzneimittels wird bei Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von NUCEIVA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Anwendung von Botulinumtoxin zusammen mit Aminoglykosidantibiotika, Spectinomycin oder anderen Arzneimitteln, die die neuromuskuläre Reizleitung beeinflussen, wird nicht empfohlen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen vor kurzem ein Botulinumtoxin (der Wirkstoff in NUCEIVA) enthaltendes Arzneimittel injiziert wurde, da dies die Wirkung dieses Arzneimittels übermäßig verstärken kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel kann es zu Muskelschwäche, Schwindel und Sehstörungen kommen. Deshalb kann das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen gefährlich sein. Führen Sie keine Fahrzeuge und bedienen Sie keine Maschinen, bevor diese Symptome abgeklungen sind.

NUCEIVA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist NUCEIVA anzuwenden?

Die Dosiseinheiten für NUCEIVA sind nicht mit denjenigen anderer Botulinumtoxin-haltiger Arzneimittel austauschbar.

Dieses Arzneimittel darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und der erforderlichen Fachkenntnis in der Behandlung von Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln injiziert werden.

Die übliche Dosis von NUCEIVA beträgt 20 Einheiten. Sie erhalten eine Injektion mit dem empfohlenen Volumen von jeweils 0,1 Milliliter (ml) (4 Einheiten) dieses Arzneimittels in jede der 5 Injektionsstellen.

Eine Verbesserung der Ausprägung der Falten zwischen den Augenbrauen tritt im Allgemeinen innerhalb weniger Tage nach der Behandlung ein.

Der zeitliche Abstand zwischen den Behandlungen wird von Ihrem Arzt festgelegt.

Wie wird NUCEIVA injiziert?

Dieses Arzneimittel wird in die Muskeln (intramuskulär) injiziert. Es wird direkt in den betroffenen Bereich über und zwischen den Augenbrauen injiziert.

NUCEIVA darf nach der Rekonstitution nur für die Behandlung eines einzigen Patienten während einer einzigen Sitzung angewendet werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Im Allgemeinen treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und sind vorübergehender Natur. Die meisten Nebenwirkungen sind von schwacher bis mittelschwerer Intensität.

Wenn bei Ihnen nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel Atem-, Schluck- oder Sprechprobleme auftreten, verständigen Sie umgehend Ihren Arzt.

Wenn bei Ihnen Nesselsucht, Schwellungen einschließlich Schwellungen von Gesicht oder Hals, Atemgeräusche, Gefühl der Ohnmacht oder Schwäche oder Kurzatmigkeit auftreten, verständigen Sie umgehend Ihren Arzt, da es sich dabei um Symptome einer allergischen Reaktion handeln kann.

Die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung wird anhand der folgenden Kategorien beschrieben:

Häufig (Kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)	Kopfschmerzen, Muskelungleichgewicht, was zu angehobenen oder asymmetrischen Augenbrauen führt, Herabhängen des Augenlids, Bluterguss an der Injektionsstelle
Gelegentlich (Kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)	Sensorische Störung, Kopfbeschwerden, trockenes Auge, Schwellung des Augenlids, Schwellung des Auges, Muskelzucken, an der Injektionsstelle: Rötung, Schmerzen, Kribbeln

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NUCEIVA aufzubewahren?

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ungeöffnete Durchstechflasche

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NUCEIVA enthält

- Der Wirkstoff ist: 100 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.).
- Die sonstigen Bestandteile sind Albuminlösung vom Menschen und Natriumchlorid.

Wie NUCEIVA aussieht und Inhalt der Packung

NUCEIVA ist als weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in einer durchsichtigen Durchstechflasche aus Glas erhältlich.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

DIE FOLGENDEN INFORMATIONEN SIND FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL BESTIMMT:

Die Botulinumtoxin-Einheiten verschiedener Arzneimittel sind nicht austauschbar. Die in Einheiten empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich von denen anderer Botulinumtoxin-haltiger Arzneimittel.

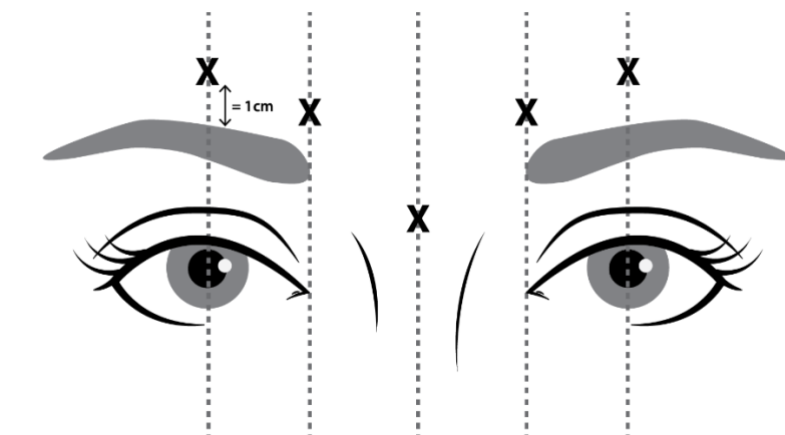
Die Rekonstitution muss gemäß den Regeln der guten klinischen Praxis durchgeführt werden, insbesondere unter Einhaltung eines aseptischen Verfahrens. NUCEIVA wird mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) rekonstituiert. 2,5 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) werden in einer Spritze aufgezogen, um eine rekonstituierte Injektionslösung mit einer Konzentration von 4 Einheiten/0,1 ml zu erhalten.

Menge an Lösungsmittel, die einer Durchstechflasche mit 100 Einheiten zugegeben wird (0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke) 2,5 ml	Resultierende Dosis (Einheiten pro 0,1 ml) 4,0 Einheiten
---	--

Der Mittelteil des Gummistopfens muss mit Alkohol gereinigt werden. Das Lösungsmittel langsam mit einer Kanüle durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche injizieren. Anschließend die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, um Blasenbildung zu vermeiden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Nach der Rekonstruktion ist die Injektionslösung vor der Anwendung visuell zu überprüfen, um sicherzustellen, dass es sich um eine klare, farblose Lösung ohne Partikel handelt.

Rekonstituiertes NUCEIVA (100 Einheiten/2,5 ml) wird mit einer sterilen 30-Gauge-Kanüle injiziert. In jeder der 5 Injektionsstellen werden vier Einheiten (4 Einheiten/0,1 ml) injiziert (siehe Abbildung 1): 2 Injektionen in jeden M. corrugator (untere Medialseite und obere Medialseite) und 1 Injektion in den M. procerus, dies entspricht einer Gesamtdosis von 20 Einheiten.

Abbildung 1: Injektionsstellen



Um Komplikationen durch das Auftreten einer Ptosis des Augenlids zu reduzieren, sollten die folgenden Schritte durchgeführt werden:

- Injektionen in der Nähe des M. levator palpebrae superioris müssen vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit größeren Brauendepressorkomplexen.

- Injektionen in den M. corrugator lateralis sollten mindestens 1 cm oberhalb des oberen knöchernen Orbitarandes erfolgen.
- Es ist sicherzustellen, dass das injizierte Volumen/die injizierte Dosis exakt ist und nach Möglichkeit auf ein Minimum reduziert wird.

Vorgehensweise zur sicheren Entsorgung der Durchstechflaschen, Spritzen und verwendeten Materialien:

Unmittelbar nach der Anwendung und vor der Entsorgung muss nicht benutzte rekonstituierte NUCEIVA-Injektionslösung in der Durchstechflasche und/oder der Spritze mit 2 ml verdünnter Natriumhypochloritlösung (0,5 % oder 1 % verfügbares Chlor) inaktiviert werden. Nach der Inaktivierung entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen.

Gebrauchte Durchstechflaschen, Spritzen oder Materialien dürfen nicht entleert werden, sondern müssen in entsprechende Behälter geworfen und entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigt werden.

Empfehlungen bei Unfällen während des Umgangs mit Botulinumtoxin:

Wenn beim Umgang mit dem Arzneimittel im vakuumgetrockneten oder im rekonstituierten Zustand ein Unfall auftritt, müssen sofort die im Folgenden beschriebenen geeigneten Maßnahmen eingeleitet werden:

- Das Toxin ist sehr hitzeempfindlich. Es ist außerdem empfindlich gegenüber bestimmten chemischen Stoffen.
- Verschüttetes Arzneimittel muss aufgewischt werden: im Falle des vakuumgetrockneten Arzneimittels mit einem saugfähigen Material, das mit Natriumhypochloritlösung (Javelwasser) getränkt wurde, oder im Falle des rekonstituierten Arzneimittels mit einem trockenen saugfähigen Material.
- Kontaminierte Oberflächen müssen mit einem saugfähigen Material gereinigt werden, das mit Natriumhypochloritlösung (Javelwasser) getränkt wurde. Anschließend trocknen lassen.
- Wenn eine Durchstechflasche zerbricht, die Glassplitter vorsichtig aufsammeln und das Arzneimittel, wie oben beschrieben, aufwischen. Schnittverletzungen der Haut vermeiden.
- Spritzer mit Natriumhypochloritlösung abwaschen und anschließend mit reichlich Wasser gründlich abspülen.
- Wenn Spritzer in die Augen gelangen, die Augen mit reichlich Wasser und einer Augenwaschlösung gründlich ausspülen.
- Wenn sich der Anwender selbst verletzt (Schnitt- oder Stichverletzungen), wie oben beschrieben vorgehen und je nach injizierter Dosis die entsprechenden medizinischen Maßnahmen ergreifen.

Diese Hinweise zur Anwendung, Handhabung und Beseitigung müssen strikt eingehalten werden.