

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO



Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUCEIVA 50 Unidades polvo para solución inyectable
NUCEIVA 100 Unidades polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 Unidades de toxina botulínica de tipo A producida por *Clostridium botulinum*.
Cada vial contiene 100 Unidades de toxina botulínica de tipo A producida por *Clostridium botulinum*.

Después de la reconstitución, cada 0,1 ml de la solución contiene 4 Unidades.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NUCEIVA está indicado para la mejora temporal del aspecto de las arrugas verticales moderadas o profundas entre las cejas observadas con el ceño fruncido (arrugas del entrecejo), cuando la profundidad de las citadas arrugas faciales tiene un efecto psicológico importante en adultos menores de 65 años.

4.2 Posología y forma de administración

NUCEIVA solo debe ser administrado por médicos con la debida cualificación y experiencia en el tratamiento de las arrugas del entrecejo y el uso del equipo necesario.

Posología

La inyección recomendada por punto muscular es de 4 U/0,1 ml. Cinco puntos de inyección (ver figura 1): 2 inyecciones en cada músculo corrugador (cara interna inferior y cara interna superior) y 1 inyección en el músculo prócer, lo que representa una dosis total de 20 Unidades.

Las Unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro. Las dosis recomendadas son diferentes de las de otros preparados de toxina botulínica.

Si no aparecen reacciones adversas durante el tratamiento inicial, se puede realizar un ciclo adicional de tratamiento, dejando un intervalo mínimo de 3 meses entre el tratamiento inicial y el repetido.

En caso de fracaso del tratamiento (ausencia de mejora visible de las arrugas del entrecejo con el ceño fruncido) un mes después del primer ciclo de tratamiento, se pueden considerar las siguientes estrategias:

- Examen de las causas del fracaso, por ejemplo, técnica de inyección inadecuada, inyección en músculos incorrectos y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica.
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica de tipo A.

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de inyecciones repetidas después de 12 meses.

Pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos de NUCEIVA en pacientes mayores de 65 años son limitados (ver sección 5.1). NUCEIVA no está recomendado en pacientes mayores de 65 años.

No es necesario realizar ajustes específicos de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

El uso de NUCEIVA en la población pediátrica no es procedente.

Forma de administración

Vía intramuscular.

Una vez reconstituido, NUCEIVA solo se debe utilizar para tratar a un único paciente durante una sola sesión.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el producto

Para consultar las instrucciones de uso, las precauciones antes de manipular o administrar el producto, la manipulación y eliminación de los viales, ver sección 6.6.

Se debe tener precaución para no inyectar NUCEIVA en un vaso sanguíneo cuando se inyecta en las arrugas verticales entre las cejas que se observan con el ceño fruncido (también conocidas como arrugas del entrecejo) (ver sección 4.4).

Se debe evitar la manipulación física (por ejemplo, frotamiento) del lugar de inyección en el periodo inmediatamente posterior a la administración.

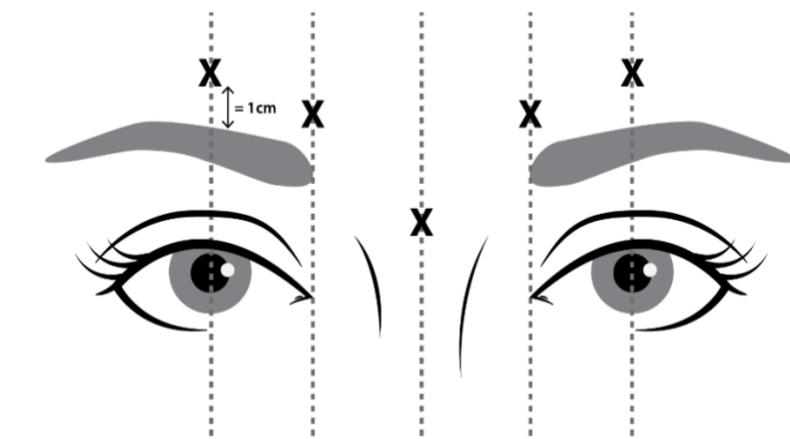
Instrucciones de administración en las arrugas del entrecejo que se observan con el ceño fruncido

NUCEIVA reconstituido (50 Unidades/1,25 ml; 100 Unidades/2,5 ml) se inyecta con una aguja estéril de calibre 30.

Para reducir la complicación de la ptosis palpebral, se deben adoptar las siguientes medidas:

- Se deben administrar dos inyecciones en cada músculo corrugador (cara interna inferior y cara interna superior) y 1 inyección en el músculo prócer, lo que representa una dosis total de 20 Unidades.
- Se debe evitar la inyección cerca del elevador del párpado superior, sobre todo en los pacientes con complejos depresores de la ceja de gran tamaño.
- Las inyecciones en el corrugador lateral se deben aplicar al menos 1 cm por encima del borde supraorbitario óseo.

Figura 1 Puntos de inyección



4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Trastornos generalizados de la actividad muscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Eaton Lambert)

Infección o inflamación en los lugares de inyección propuestos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aspectos generales

Antes de la administración de NUCEIVA se deben conocer la anatomía y los puntos anatómicos de referencia de los músculos prócer y corrugador de la ceja y las estructuras vasculares y nerviosas circundantes de la región del entrecejo. Se debe evitar la inyección en estructuras anatómicas vulnerables, como nervios y vasos sanguíneos.

La inyección se ha asociado a dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, hipersensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, hemorragia y/o hematomas. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han dado lugar a respuestas vasovagales, como hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Se aconseja precaución cuando el músculo que se vaya a tratar muestre debilidad o atrofia pronunciadas.

Se debe tener cuidado para no inyectar NUCEIVA en un vaso sanguíneo cuando se inyecta en las arrugas del entrecejo observadas con el ceño fruncido (ver sección 4.2).

Existe el riesgo de ptosis palpebral después del tratamiento (ver sección 4.2).

Se aconseja precaución si se han producido complicaciones con inyecciones previas de toxina botulínica.

Trastornos hemorrágicos

Hay que tener precaución cuando se utilice NUCEIVA en pacientes con trastornos hemorrágicos, ya que la inyección puede causar hematomas.

Diseminación local y a distancia del efecto de la toxina

Se han notificado muy raramente reacciones adversas con la toxina botulínica, posiblemente relacionadas con la diseminación de la toxina botulínica a distancia del lugar de administración (ver sección 4.8). Las dificultades para tragar y respirar son graves y pueden causar la muerte. No se recomienda la inyección de NUCEIVA en pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración.

Se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que soliciten atención médica inmediata si aparecen trastornos respiratorios, del habla o de la deglución.

Trastornos neuromusculares preexistentes

Los pacientes con trastornos neuromusculares no identificados pueden tener un mayor riesgo de sufrir efectos sistémicos clínicamente significativos, como disfagia grave y compromiso respiratorio, con las dosis habituales de toxina botulínica de tipo A. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha precisado la colocación de una sonda nasogástrica (ver sección 4.3).

También se debe tener precaución cuando se utilice toxina botulínica de tipo A para el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica o con trastornos neuromusculares periféricos.

Reacciones de hipersensibilidad

Muy raramente se puede producir una reacción anafiláctica tras la inyección de toxina botulínica. Por tanto, se debe disponer de epinefrina (adrenalina) o de cualquier otra medida antianafiláctica.

Formación de anticuerpos

Durante el tratamiento con toxina botulínica pueden aparecer anticuerpos contra la toxina botulínica de tipo A. Algunos de los anticuerpos formados son neutralizantes, lo que puede provocar el fracaso del tratamiento con toxina botulínica de tipo A.

Es obligatorio utilizar NUCEIVA para el tratamiento de un único paciente durante una sola sesión.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En teoría, el efecto de la toxina botulínica se puede potenciar con los antibióticos aminoglucósidos, la espectinomicina u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular (pej, bloqueantes neuromusculares).

Se desconoce el efecto de administrar diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o de forma sucesiva durante varios meses. La administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente puede exacerbar una debilidad neuromuscular excesiva.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de toxina botulínica de tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver la sección 5.3). No se recomienda utilizar NUCEIVA durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información sobre si NUCEIVA se excreta en la leche materna humana. NUCEIVA no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de NUCEIVA en la fertilidad humana. Sin embargo, se ha demostrado que otra toxina botulínica de tipo A altera la fertilidad de animales machos y hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de NUCEIVA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Existe un riesgo potencial de astenia, debilidad muscular, mareos y alteraciones visuales, lo que podría afectar a la conducción y al manejo de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves que pueden aparecer después del tratamiento con NUCEIVA son ptosis palpebral, respuesta inmunitaria, diseminación de la toxina a distancia, desarrollo o exacerbación de un trastorno neuromuscular y reacciones de hipersensibilidad. Los efectos adversos notificados con más frecuencia durante el tratamiento son cefalea, que aparece en el 9,0 % de los pacientes, seguida de ptosis palpebral, que afecta al 1,0 % de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

Tabla 1 Las reacciones adversas relacionadas con NUCEIVA se clasifican según la clase de órgano y sistema y la frecuencia definida de la manera siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Clasificación por órganos	Término preferente	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas	Raras
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Mareo, migraña, trastorno del tono muscular, trastorno del habla	Poco frecuentes
	Disestesia, molestias en la cabeza, hipoestesia, parestesia, trastorno sensitivo	Raras
Trastornos oculares	Ptosis palpebral	Frecuentes
	Astopenia, blefaroespasma, ptosis de las cejas, edema palpebral, hinchazón ocular, visión borrosa	Poco frecuentes

	Diplopía, sequedad ocular, trastorno sensitivo palpebral	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Raras
Trastornos vasculares	Rubefacción	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Quiste dérmico, eritema, reacción de fotosensibilidad, masa cutánea, tirantez cutánea	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Fasciculaciones musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor cervical	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hematoma en el lugar de aplicación, enfermedad seudogripal, hematoma en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, hinchazón en el lugar de inyección	Frecuentes
	Lugar de inyección: eritema, parestesia en el lugar de inyección, prurito en el lugar de inyección, dolor, hipersensibilidad	Raras
Exploraciones complementarias	Prueba de presión intraocular	Raras
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Poco frecuentes
	Hinchazón tras el procedimiento, cefalea tras el procedimiento	Raras

Nota: de las 1 659 personas tratadas con NUCEIVA, solo se produjeron acontecimientos raros en una persona. Se produjeron acontecimientos poco frecuentes en 2 a 7 personas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas relacionadas con la aplicación

Las reacciones adversas relacionadas con la aplicación que se han notificado tras la administración de NUCEIVA son acontecimientos poco frecuentes por separado y frecuentes cuando se suman. Entre ellas figuran hematomas en el lugar de la aplicación y la inyección, dolor en el lugar de inyección e hinchazón en el lugar de inyección. Los acontecimientos en el lugar de inyección que se han notificado raramente son eritema, parestesia, prurito, dolor e hipersensibilidad.

Reacciones adversas de la clase de sustancias de la toxina botulínica de tipo A

Atrofia muscular

Cabe esperar atrofia muscular secundaria a la parálisis flácida de los músculos tratados después del tratamiento repetido con toxina botulínica.

Diseminación de la toxina

Muy raramente se han notificado con la toxina botulínica reacciones adversas posiblemente relacionadas con la diseminación de la toxina botulínica a distancia del lugar de administración (p. ej., debilidad muscular, dificultades para respirar, disfagia o estreñimiento) (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad

Muy raramente se puede producir una reacción anafiláctica tras la inyección de toxina botulínica. Por tanto, se debe disponer de epinefrina (adrenalina) o de cualquier otra medida antianafiláctica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

Síntomas de sobredosis

Los signos de sobredosis pueden no ser evidentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección o ingestión accidental, el paciente debe ser controlado médicamente durante varios días para detectar signos y síntomas de debilidad general o parálisis muscular. Se debe considerar el ingreso hospitalario de los pacientes que presenten síntomas de intoxicación por toxina botulínica de tipo A (debilidad generalizada, ptosis, diplopía, trastornos de la deglución y del habla o paresia de los músculos respiratorios).

La administración demasiado frecuente o excesiva puede aumentar el riesgo de formación de anticuerpos. La formación de anticuerpos puede provocar el fracaso del tratamiento.

La sobredosis de NUCEIVA depende de la dosis, el lugar de inyección y las propiedades del tejido subyacente. No se han observado casos de toxicidad sistémica debido a la inyección accidental de toxina botulínica de tipo A. Las dosis excesivas pueden producir parálisis neuromuscular profunda y generalizada local o a distancia. No se han notificado casos de ingestión de toxina botulínica de tipo A.

Tratamiento de la sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar médicamente al paciente en busca de síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Se instaurará tratamiento sintomático en caso necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Relajantes musculares, otros relajantes musculares, agentes de acción periférica, código ATC: M03AX01.

Mecanismo de acción

La toxina botulínica de tipo A (neurotoxina de *Clostridium botulinum*) bloquea la liberación periférica de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas presinápticas mediante la escisión de SNAP-25, una proteína esencial para el acoplamiento y la liberación satisfactorios de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas, lo que origina la enervación del músculo y parálisis flácida.

Después de la inyección, se produce una rápida unión inicial de la toxina con gran afinidad a receptores específicos de la superficie celular. A continuación, se transfiere la toxina a través de la membrana plasmática por endocitosis mediada por receptores. Por último, la toxina se libera en el citosol con la inhibición progresiva de la liberación de acetilcolina. Los signos clínicos se manifiestan en 2-3 días, observándose el efecto máximo en las 4 semanas siguientes a la inyección.

La recuperación tras la inyección intramuscular se produce normalmente en las 12 semanas siguientes a la inyección, a medida que brotan las terminaciones nerviosas y se vuelven a conectar con las placas motoras.

Eficacia clínica y seguridad

Arrugas del entrecejo

En el estudio clínico europeo/canadiense se han incluido 540 pacientes con arrugas del entrecejo moderadas o profundas con el ceño fruncido que sentían que estas arrugas tenían efectos psicológicos importantes (en el estado de ánimo, síntomas de ansiedad o depresión).

Las inyecciones de NUCEIVA redujeron significativamente la profundidad de las arrugas del entrecejo en 1 punto o más con el ceño fruncido durante un máximo de 139 días, según lo determinado por la evaluación del investigador de la profundidad de las arrugas con el ceño fruncido

Tabla 2 – Variable principal de la eficacia: puntuación en la escala de arrugas del entrecejo de 0 (ausente) o 1 (leve) el día 30 según la evaluación del investigador con la máxima contracción, población PP

Pacientes con respuesta en la variable principal de la eficacia	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Diferencia absoluta		
				BOTOX frente a placebo	NUCEIVA frente a placebo	NUCEIVA FRENTE A BOTOX
Número	2/48	202/244	205/235			
Porcentaje	4,2 %	82,8 %	87,2 %	78,6 %	83,1 %	4,4 %
(% IC)	(0,0, 9,8)	(78,1, 87,5)	(83,0, 91,5)	(66,5, 85,5)	(70,3, 89,4)	(-1,9, 10,8)
Valor de p				< 0,001	< 0,001	

Escala de arrugas del entrecejo (GLS); 0 = sin arrugas, 1 = leves, 2 = moderadas, 3 = profundas.

Dos días después de la inyección, el 12,2 % (6/49) de los pacientes tratados con placebo, el 57,0 % (139/244) de los tratados con Botox y el 54,2 % (130/240) de los tratados con NUCEIVA fueron considerados por los investigadores como pacientes con respuesta al tratamiento (arrugas ausentes o leves con el ceño fruncido).

Tabla 3 – Variable exploratoria de la eficacia: puntuación en la escala de arrugas del entrecejo de 0 (ausente) o 1 (leve) el día 30 según la evaluación del investigador con la máxima contracción en las personas tratadas con NUCEIVA en función de la puntuación basal en la GLS con la máxima contracción, población IT

Puntuación basal en la GLS con la máxima contracción	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 el día 30 con la máxima contracción	GLS = 1 el día 30 con la máxima contracción
2 (Moderadas)		
Número	35/62	25/62
Porcentaje	56,5 %	40,3 %
3 (Intensas)		
Número	41/179	108/179
Porcentaje	22,9 %	60,3 %

Escala de arrugas del entrecejo (GLS); 0 = sin arrugas, 1 = leves, 2 = moderadas, 3 = profundas. Los denominadores se basan en el número de personas con la profundidad basal especificada con la máxima contracción que tenían puntuaciones GLS basales y el día 30 con la máxima contracción según la evaluación del investigador

Tabla 4 – Variable exploratoria de la eficacia: puntuación en la escala de arrugas del entrecejo de 0 (ausente) o 1 (leve) el día 30 según la evaluación del investigador con la máxima contracción en las personas tratadas con NUCEIVA en función de la categoría basal de GLS en reposo, población IT

Categoría basal de GLS en reposo	NUCEIVA (N = 245)	
	GLS = 0 el día 30 con la máxima contracción	GLS = 1 el día 30 con la máxima contracción
≤ 1 (es decir, ausentes o leves)		
Número	61/103	40/103
Porcentaje	59,2 %	38,8 %
> 1 (moderadas o profundas)		
Número	15/138	93/138
Porcentaje	10,9 %	67,4 %

Escala de arrugas del entrecejo (GLS); 0 = sin arrugas, 1 = leves, 2 = moderadas, 3 = profundas. Los denominadores se basan en el número de personas con la profundidad basal especificada en reposo que tenían además puntuaciones GLS basales y el día 30 con la máxima contracción según la evaluación del investigador

Las inyecciones de NUCEIVA también redujeron la profundidad de las arrugas del entrecejo en reposo, un criterio de valoración exploratorio.

Tabla 5 – Variable exploratoria de la eficacia – Mejora de la puntuación en la escala de arrugas del entrecejo ≥ 2 puntos el día 30 según la evaluación del investigador en reposo, población PP

Pacientes con respuesta en relación con la variable exploratoria de la eficacia	Placebo	BOTOX	NUCEIVA	Diferencia absoluta		
				BOTOX frente a placebo	NUCEIVA frente a placebo	NUCEIVA FRENTE A BOTOX
Número	0/27	36/149	32/133			
Porcentaje	0 %	24,2 %	24,1 %	24,2 %	24,1 %	-0,1 %

(% IC)	(0,0, 12,8)	(17,5, 31,8)	(17,1, 32,2)	(11,4, 32,3)	(11,3, 32,4)	(-10,1, 9,9)
Valor de <i>p</i>				0,003	0,003	0,984

Los datos clínicos de NUCEIVA en fase 3 en pacientes mayores de 65 años son limitados.

La duración de la respuesta en el estudio de fase 3 fue de 139 días, basándose en una mejoría de 1 punto en la GLS.

Un total de 922 pacientes participaron en dos estudios abiertos no controlados de un año de duración y, a lo largo de estos estudios, el paciente medio recibió 3 tratamientos.

El impacto psicológico de las arrugas del entrecejo se confirmó a la entrada en el estudio, y aunque no se demostró ningún efecto beneficioso sobre el bienestar psicológico, se observaron importantes efectos comunicados por los pacientes en comparación con el placebo. Por otra parte, los efectos de Nuceiva para el bienestar psicológico, así como los resultados comunicados por los pacientes, fueron comparables a los del Botox, el control activo utilizado en el estudio fundamental.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

NUCEIVA no se ha detectado en sangre periférica tras la inyección intramuscular en la dosis recomendada.

No se han realizado estudios de absorción, distribución, biotransformación y eliminación (ADME) del principio activo debido a la naturaleza de este producto.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetidas.

Toxicidad para la reproducción

No se han investigado en animales los posibles efectos de NUCEIVA sobre la fertilidad. En ratas gestantes, las inyecciones intramusculares diarias de 0,5, 1 o 4 Unidades/kg durante el periodo de organogénesis (entre los días 6 y 16 de gestación) no indujeron efectos toxicológicos significativos relacionados con el producto en investigación en las madres ni en el desarrollo embrionario fetal. No se han evaluado los efectos en el desarrollo peri y posnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Albúmina humana

Cloruro de sodio

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

50 Unidades

30 meses

100 Unidades

30 meses

Solución reconstituida

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física durante 72 horas entre 2 y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los periodos de tiempo y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deberían exceder las 24 horas a 2 °C a 8 °C, salvo que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial (vidrio de tipo I) provisto de un tapón (goma de clorobutilo) y un precinto (aluminio).

Nuceiva 100 U:

Envase con 1 unidad.

Nuceiva 50 U:

Envase con 1 unidad.

Multienvase que contiene 4 (4 x 1) viales.

Multienvase que contiene 10 (10 x 1) viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución se debe realizar de acuerdo con los principios de la técnica aséptica. NUCEIVA se reconstituye con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para solución inyectable. Según la tabla de dilución siguiente, se extrae en una jeringa la cantidad de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para solución inyectable para obtener una solución reconstituida en una concentración de 4 Unidades/0,1 ml.

	Vial de 50 Unidades	Vial de 100 Unidades
Cantidad de disolvente añadida (cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para solución inyectable)	1,25 ml	2,5 ml
Dosis resultante (Unidades por 0,1 ml)	4 Unidades	4 Unidades

La parte central del tapón de goma se debe limpiar con alcohol.

La solución se prepara inyectando lentamente el disolvente en el vial con una aguja a través del tapón de goma y girar suavemente el vial evitando la formación de burbujas. El vial se debe desechar si al hacerse el vacío no se introduce el disolvente en el vial. Una vez reconstituida, la solución se debe inspeccionar visualmente antes de su uso. La solución solo se debe utilizar si es transparente e incolora y no contiene partículas.

NUCEIVA reconstituido (50 Unidades/1,25 ml; 100 Unidades/2,5 ml) se inyecta con una aguja estéril de calibre 30. Se administran cuatro Unidades (4 U/0,1 ml) en cada uno de los 5 lugares de inyección (ver figura 1): 2 inyecciones en cada músculo corrugador (cara interna inferior y cara interna superior)

y 1 inyección en el músculo prócer, lo que representa una dosis total de 20 Unidades.

Es obligatorio utilizar NUCEIVA para el tratamiento de un único paciente durante una sola sesión.

Procedimiento para la eliminación segura de los viales, las jeringas y los materiales utilizados:

Inmediatamente después del uso, y antes de la eliminación, la solución de NUCEIVA reconstituida no utilizada que quede en el vial o la jeringa se debe inactivar con 2 ml de solución de hipoclorito sódico diluido al 0,5 % o al 1 % (lejía) y se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

Los viales, las jeringas y los materiales usados no se deben vaciar y se deben desechar en recipientes apropiados y eliminar como residuos médicos con riesgo biológico de acuerdo con los requisitos locales.

Recomendaciones en caso de accidente durante la manipulación de la toxina botulínica:

En caso de accidente al manipular el producto, ya sea en estado de secado al vacío o reconstituido, se deberán aplicar inmediatamente las medidas apropiadas que se describen a continuación.

- La toxina es muy sensible al calor y a determinados agentes químicos.
- Los vertidos se deben limpiar con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (lejía) en el caso del producto secado al vacío o con un material absorbente seco si el producto ya está reconstituido.
- Las superficies contaminadas se deben limpiar con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (lejía) y secar a continuación.
- Si se rompe un vial, recoja cuidadosamente los trozos de vidrio y limpie el producto como se ha indicado anteriormente, evitando cortes en la piel.
- En caso de salpicarse en la piel, lávela con una solución de hipoclorito sódico y aclare a fondo con agua abundante.
- En caso de salpicarse en los ojos, lávelos bien con agua abundante o con una solución para lavado ocular.

Si el inyector se lesiona (se corta, se pincha), siga los pasos anteriores y tome las medidas médicas oportunas.

Se deben seguir estrictamente estas instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 de septiembre de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Daewoong Pharmaceutical Co. Limited
35-14 Jeyakgongdan 4-gil
Hyangnam-eup
Hwaseong-si
Gyeonggi-do
18623
REPÚBLICA DE COREA

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
PAÍSES BAJOS

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quater}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA/50 Unidades

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUCEIVA 50 Unidades polvo para solución inyectable
toxina botulínica de tipo A

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 Unidades de toxina botulínica de tipo A
Después de la reconstitución, cada 0,1 ml de la solución contiene 4 Unidades
Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana, cloruro de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía intramuscular
Un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1364/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL/50 Unidades

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

NUCEIVA 50 Unidades polvo para solución inyectable
toxina botulínica de tipo A
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 Unidades

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA/50 Unidades - Caja exterior de envases múltiples (con recuadro azul)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUCEIVA 50 Unidades polvo para solución inyectable
toxina botulínica de tipo A

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 Unidades de toxina botulínica de tipo A
Después de la reconstitución, cada 0,1 ml de la solución contiene 4 Unidades
Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana, cloruro de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
4 (4 x 1) viales
10 (10 x 1) viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía intramuscular
Un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA/50 Unidades – Caja intermedia de envases múltiples (sin recuadro azul)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NUCEIVA 50 Unidades polvo para solución inyectable
toxina botulínica de tipo A

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 Unidades de toxina botulínica de tipo A
Después de la reconstitución, cada 0,1 ml de la solución contiene 4 Unidades
Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana, cloruro de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
4 (4 x 1) viales
10 (10 x 1) viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía intramuscular
Un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

1 vial. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL/50 Unidades

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

NUCEIVA 50 Unidades polvo para solución inyectable
toxina botulínica de tipo A
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 Unidades

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA/100 Unidades

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUCEIVA 100 Unidades polvo para solución inyectable
toxina botulínica de tipo A

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 Unidades de toxina botulínica de tipo A
Después de la reconstitución, cada 0,1 ml de la solución contiene 4 Unidades
Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana, cloruro de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía intramuscular
Un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1364/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL/100 Unidades

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

NUCEIVA 100 Unidades polvo para solución inyectable
toxina botulínica de tipo A
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 Unidades

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

NUCEIVA 50 Unidades polvo para solución inyectable toxina botulínica de tipo A

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es NUCEIVA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NUCEIVA
3. Cómo usar NUCEIVA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de NUCEIVA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NUCEIVA y para qué se utiliza

NUCEIVA contiene el principio activo toxina botulínica de tipo A. Impide la contracción de los músculos, lo que provoca una parálisis temporal. Actúa bloqueando los impulsos nerviosos hacia los músculos en los que se ha inyectado.

NUCEIVA se utiliza para mejorar temporalmente el aspecto de las arrugas verticales entre las cejas. Se utiliza en adultos menores de 65 años en los que las arrugas faciales tienen un importante impacto psicológico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NUCEIVA

No use NUCEIVA:

- si es alérgico a la toxina botulínica de tipo A o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si padece miastenia grave o síndrome de Eaton Lambert (enfermedades crónicas que afectan a los músculos);
- si tiene una infección o inflamación en los lugares de inyección propuestos.

Advertencias y precauciones

Muy rara vez se producen efectos adversos posiblemente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica desde el lugar de inyección (p. ej., debilidad muscular, dificultad para tragar o entrada de alimentos o líquidos en las vías respiratorias). Los pacientes que reciben las dosis recomendadas pueden presentar debilidad muscular exagerada.

Visite a su médico inmediatamente si le resulta difícil tragar, hablar o respirar después del tratamiento.

- NUCEIVA no está recomendado en pacientes que hayan tenido problemas para tragar (disfagia) y respirar.
- La administración demasiado frecuente o excesiva puede provocar la formación de anticuerpos. La formación de anticuerpos puede impedir que la toxina botulínica de tipo A actúe incluso para otros usos. Para evitarlo, deben transcurrir al menos tres meses entre las dosis.
- Muy raramente, se puede producir una reacción alérgica tras la inyección de toxina botulínica.
- Se puede producir caída del párpado después del tratamiento.

Informe a su médico si:

- ha tenido problemas con inyecciones previas de toxina botulínica;
- no observa ninguna mejoría significativa de las arrugas un mes después del primer ciclo de tratamiento;
- padece determinadas enfermedades que afectan al sistema nervioso (como esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora);
- tiene inflamación en el lugar de inyección propuesto;
- los músculos que se van a inyectar son débiles o están deteriorados;
- tiene un trastorno hemorrágico, ya que la inyección puede causar hematomas.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de NUCEIVA en menores de 18 años.

Otros medicamentos y NUCEIVA

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No se recomienda el uso de toxina botulínica asociada a antibióticos aminoglucósidos, espectinomicina u otros medicamentos que afecten a los impulsos nerviosos hacia el músculo.

Informe a su médico si le han inyectado recientemente un medicamento que contenga toxina botulínica (el principio activo de NUCEIVA), ya que esto puede aumentar excesivamente el efecto de NUCEIVA.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el uso de NUCEIVA durante el embarazo ni en mujeres capaces de tener hijos que no utilicen métodos anticonceptivos.

NUCEIVA no está recomendado en mujeres en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Se han descrito debilidad muscular, mareos y alteraciones visuales con este medicamento que pueden hacer peligrosa la conducción o el uso de máquinas. No conduzca ni utilice máquinas hasta que estos efectos hayan desaparecido.

NUCEIVA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar NUCEIVA

Las dosis unitarias de NUCEIVA no son intercambiables con las utilizadas para otros preparados de toxina botulínica.

NUCEIVA sólo debe ser inyectado por médicos con la debida cualificación y experiencia en el tratamiento de las arrugas del entrecejo con el ceño fruncido.

La dosis habitual de NUCEIVA es de 20 Unidades. Se le inyectará el volumen recomendado de 0,1 mililitros (ml) (4 Unidades) de NUCEIVA en cada uno de los 5 lugares de inyección.

La mejoría de la profundidad de las arrugas entre las cejas se produce generalmente a los pocos días del tratamiento.

El intervalo entre los tratamientos lo decidirá su médico.

Cómo se inyecta NUCEIVA

NUCEIVA se inyecta en los músculos (por vía intramuscular), directamente en la zona afectada entre las cejas y sobre ellas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En general, los efectos adversos aparecen en los primeros días después de la inyección y son pasajeros. La mayoría de los efectos adversos son de intensidad leve o moderada.

Si tiene alguna dificultad para respirar, tragar o hablar después de recibir NUCEIVA, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si presenta habones, hinchazón, incluida hinchazón de la cara o la garganta, sibilancias, sensación de debilidad y falta de aliento, contacte inmediatamente con su médico.

La probabilidad de sufrir un efecto adverso se describe en las siguientes categorías:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10)	Dolor de cabeza, desequilibrio muscular que produce cejas elevadas o asimétricas, caída de párpados, hematomas en el lugar de inyección
Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)	Trastornos sensitivos, molestias en la cabeza, ojo seco, hinchazón de los párpados, hinchazón de los ojos, contracciones musculares, lugar de inyección: enrojecimiento, dolor, hormigueo

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de

efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NUCEIVA

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Vial sin abrir

No utilice NUCEIVA después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y la caja después de CAD.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NUCEIVA

- El principio activo es: 50 Unidades de toxina botulínica de tipo A.
- Los demás componentes son albúmina humana y cloruro sódico.

Aspecto del producto y contenido del envase

NUCEIVA se presenta en forma de polvo blanco para solución inyectable en un vial de vidrio transparente.

Cada envase contiene 1 vial, 4 (4 x 1) viales o 10 (10 x 1) viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y Fabricantes

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

ESTA INFORMACIÓN ESTÁ DESTINADA ÚNICAMENTE A MÉDICOS O PROFESIONALES DEL SECTOR SANITARIO:

Las Unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro. Las dosis recomendadas en Unidades son diferentes de las de otros preparados de toxina botulínica.

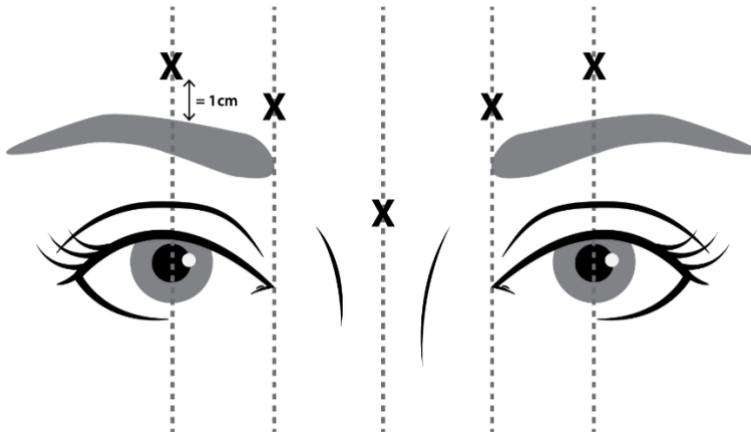
La reconstitución se debe realizar de acuerdo con las buenas prácticas clínicas, especialmente con respecto a la técnica aséptica. NUCEIVA se reconstituye con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para solución inyectable. Se extraen en una jeringa 1,25 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para solución inyectable para obtener una solución reconstituida inyectable en una concentración de 4 Unidades/0,1 ml.

Cantidad de disolvente añadida al vial de 50 Unidades (cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para solución inyectable)	Dosis resultante (Unidades por 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 U

La parte central del tapón de goma se debe limpiar con alcohol. Inyectar lentamente el diluyente en el vial con una aguja a través del tapón de goma y girar suavemente el vial evitando la formación de burbujas. El vial se debe desechar si al hacerse el vacío no se introduce el diluyente en el vial. Una vez reconstituida, la solución inyectable se debe inspeccionar visualmente antes de su uso para comprobar que es una solución transparente e incolora libre de partículas.

NUCEIVA reconstituido (50 Unidades/1,25 ml) se inyecta con una aguja estéril de calibre 30. Se administran cuatro unidades (4 U/0,1 ml) en cada uno de los 5 lugares de inyección (ver figura 1): 2 inyecciones en cada músculo corrugador (cara interna inferior y cara interna superior) y 1 inyección en el músculo prócer, lo que representa una dosis total de 20 Unidades.

Figura 1 Puntos de inyección



Para reducir la complicación de la ptosis palpebral, se deben adoptar las medidas siguientes:

- Evite la inyección cerca del elevador del párpado superior, sobre todo en los pacientes con complejos depresores de la ceja de gran tamaño.
- Las inyecciones en el corrugador lateral se deben aplicar al menos 1 cm por encima del borde supraorbitario óseo.
- Asegúrese de que el volumen/dosis inyectado es exacto y de que, cuando sea posible, se mantiene al mínimo.

Procedimiento para la eliminación segura de los viales, las jeringas y los materiales utilizados:

Inmediatamente después de su uso, la solución inyectable de NUCEIVA reconstituida no utilizada que quede en el vial o la jeringa se debe inactivar, antes de su eliminación, con 2 ml de solución de hipoclorito sódico diluido al 0,5 % o al 1 % de cloro disponible. Después de la inactivación, eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

Los viales, las jeringas y los materiales usados no se deben vaciar y se deben desechar en recipientes apropiados y se deben eliminar de acuerdo con la normativa local.

Recomendaciones en caso de accidente durante la manipulación de la toxina botulínica:

En caso de accidente al manipular el producto, ya sea en estado de secado al vacío o reconstituido, se deberán aplicar inmediatamente las medidas apropiadas que se describen a continuación.

- La toxina es muy sensible al calor y a determinados agentes químicos.
- Los vertidos se deben limpiar con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (lejía) en el caso del producto secado al vacío o con un material absorbente seco si el producto ya está reconstituido.

- Las superficies contaminadas se deben limpiar con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (lejía) y secar a continuación.
- Si se rompe un vial, recoja cuidadosamente los trozos de vidrio y limpie el producto como se ha indicado anteriormente, evitando cortes en la piel.
- En caso de salpicaduras, lave con una solución de hipoclorito sódico y aclare a fondo con agua abundante.
- En caso de salpicarse en los ojos, lávelos bien con agua abundante o con una solución para lavado ocular.
- Si el operador se lesiona (se corta, se pincha), siga los pasos anteriores y tome las medidas médicas oportunas dependiendo de la dosis inyectada.

Se deben seguir estrictamente estas instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

Prospecto: información para el usuario

NUCEIVA 100 Unidades polvo para solución inyectable toxina botulínica de tipo A

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es NUCEIVA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NUCEIVA
3. Cómo usar NUCEIVA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de NUCEIVA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NUCEIVA y para qué se utiliza

NUCEIVA contiene el principio activo toxina botulínica de tipo A. Impide la contracción de los músculos, lo que provoca una parálisis temporal. Actúa bloqueando los impulsos nerviosos hacia los músculos en los que se ha inyectado.

NUCEIVA se utiliza para mejorar temporalmente el aspecto de las arrugas verticales entre las cejas. Se utiliza en adultos menores de 65 años en los que las arrugas faciales tienen un importante impacto psicológico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NUCEIVA

No use NUCEIVA:

- si es alérgico a la toxina botulínica de tipo A o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si padece miastenia grave o síndrome de Eaton Lambert (enfermedades crónicas que afectan a los músculos);
- si tiene una infección o inflamación en los lugares de inyección propuestos.

Advertencias y precauciones

Muy rara vez se producen efectos adversos posiblemente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica desde el lugar de inyección (p. ej., debilidad muscular, dificultad para tragar o entrada de alimentos o líquidos en las vías respiratorias). Los pacientes que reciben las dosis recomendadas pueden presentar debilidad muscular exagerada.

Visite a su médico inmediatamente si le resulta difícil tragar, hablar o respirar después del tratamiento.

- NUCEIVA no está recomendado en pacientes que hayan tenido problemas para tragar (disfagia) y respirar.
- La administración demasiado frecuente o excesiva puede provocar la formación de anticuerpos. La formación de anticuerpos puede impedir que la toxina botulínica de tipo A actúe incluso para otros usos. Para evitarlo, deben transcurrir al menos tres meses entre las dosis.
- Muy raramente, se puede producir una reacción alérgica tras la inyección de toxina botulínica.
- Se puede producir caída del párpado después del tratamiento.

Informe a su médico si:

- ha tenido problemas con inyecciones previas de toxina botulínica;
- no observa ninguna mejoría significativa de las arrugas un mes después del primer ciclo de tratamiento;
- padece determinadas enfermedades que afectan al sistema nervioso (como esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora);
- tiene inflamación en el lugar de inyección propuesto;
- los músculos que se van a inyectar son débiles o están deteriorados;
- tiene un trastorno hemorrágico, ya que la inyección puede causar hematomas.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de NUCEIVA en menores de 18 años.

Otros medicamentos y NUCEIVA

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No se recomienda el uso de toxina botulínica asociada a antibióticos aminoglucósidos, espectinomicina u otros medicamentos que afecten a los impulsos nerviosos hacia el músculo.

Informe a su médico si le han inyectado recientemente un medicamento que contenga toxina botulínica (el principio activo de NUCEIVA), ya que esto puede aumentar excesivamente el efecto de NUCEIVA.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el uso de NUCEIVA durante el embarazo ni en mujeres capaces de tener hijos que no utilicen métodos anticonceptivos.

NUCEIVA no está recomendado en mujeres en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Se han descrito debilidad muscular, mareos y alteraciones visuales con este medicamento que pueden hacer peligrosa la conducción o el uso de máquinas. No conduzca ni utilice máquinas hasta que estos efectos hayan desaparecido.

NUCEIVA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar NUCEIVA

Las dosis unitarias de NUCEIVA no son intercambiables con las utilizadas para otros preparados de toxina botulínica.

NUCEIVA sólo debe ser inyectado por médicos con la debida cualificación y experiencia en el tratamiento de las arrugas del entrecejo con el ceño fruncido.

La dosis habitual de NUCEIVA es de 20 Unidades. Se le inyectará el volumen recomendado de 0,1 mililitros (ml) (4 Unidades) de NUCEIVA en cada uno de los 5 lugares de inyección.

La mejoría de la profundidad de las arrugas entre las cejas se produce generalmente a los pocos días del tratamiento.

El intervalo entre los tratamientos lo decidirá su médico.

Cómo se inyecta NUCEIVA

NUCEIVA se inyecta en los músculos (por vía intramuscular), directamente en la zona afectada entre las cejas y sobre ellas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En general, los efectos adversos aparecen en los primeros días después de la inyección y son pasajeros. La mayoría de los efectos adversos son de intensidad leve o moderada.

Si tiene alguna dificultad para respirar, tragar o hablar después de recibir NUCEIVA, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si presenta habones, hinchazón, incluida hinchazón de la cara o la garganta, sibilancias, sensación de debilidad y falta de aliento, contacte inmediatamente con su médico.

La probabilidad de sufrir un efecto adverso se describe en las siguientes categorías:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10)	Dolor de cabeza, desequilibrio muscular que produce cejas elevadas o asimétricas, caída de párpados, hematomas en el lugar de inyección
Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)	Trastornos sensitivos, molestias en la cabeza, ojo seco, hinchazón de los párpados, hinchazón de los ojos, contracciones musculares, lugar de inyección: enrojecimiento, dolor, hormigueo

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de

efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NUCEIVA

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Vial sin abrir

No utilice NUCEIVA después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y la caja después de CAD.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NUCEIVA

- El principio activo es: 100 Unidades de toxina botulínica de tipo A.
- Los demás componentes son albúmina humana y cloruro sódico.

Aspecto del producto y contenido del envase

NUCEIVA se presenta en forma de polvo blanco para solución inyectable en un vial de vidrio transparente.

Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización y Fabricantes

Evolus Pharma B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

ESTA INFORMACIÓN ESTÁ DESTINADA ÚNICAMENTE A MÉDICOS O PROFESIONALES DEL SECTOR SANITARIO:

Las Unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro. Las dosis recomendadas en Unidades son diferentes de las de otros preparados de toxina botulínica.

La reconstitución se debe realizar de acuerdo con las buenas prácticas clínicas, especialmente con respecto a la técnica aséptica. NUCEIVA se reconstituye con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para solución inyectable. Se extraen en una jeringa 2,5 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para solución inyectable para obtener una solución reconstituida inyectable en una concentración de 4 Unidades/0,1 ml.

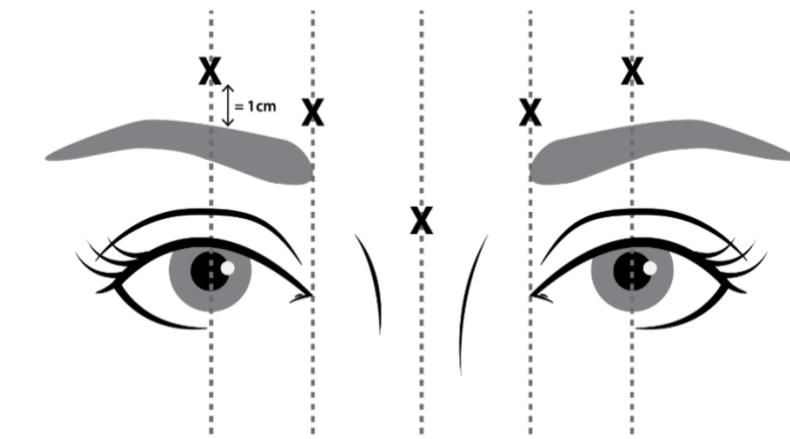
Cantidad de diluyente añadida al vial de 100 Unidades (cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para solución inyectable)	Dosis resultante (Unidades por 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 U

La parte central del tapón de goma se debe limpiar con alcohol. Inyectar lentamente el diluyente en el vial con una aguja a través del tapón de goma y girar suavemente el vial evitando la formación de

burbujas. El vial se debe desechar si al hacerse el vacío no se introduce el diluyente en el vial. Una vez reconstituida, la solución inyectable se debe inspeccionar visualmente antes de su uso para comprobar que es una solución transparente e incolora libre de partículas.

NUCEIVA reconstituido (100 Unidades/2,5 ml) se inyecta con una aguja estéril de calibre 30. Se administran cuatro unidades (4 U/0,1 ml) en cada uno de los 5 lugares de inyección (ver figura 1): 2 inyecciones en cada músculo corrugador (cara interna inferior y cara interna superior) y 1 inyección en el músculo prócer, lo que representa una dosis total de 20 Unidades.

Figura 1 Puntos de inyección



Para reducir la complicación de la ptosis palpebral, se deben adoptar las medidas siguientes:

- Evite la inyección cerca del elevador del párpado superior, sobre todo en los pacientes con complejos depresores de la ceja de gran tamaño.
- Las inyecciones en el corrugador lateral se deben aplicar al menos 1 cm por encima del borde supraorbitario óseo.
- Asegúrese de que el volumen/dosis inyectado es exacto y de que, cuando sea posible, se mantiene al mínimo.

Procedimiento para la eliminación segura de los viales, las jeringas y los materiales utilizados:

Inmediatamente después de su uso, la solución inyectable de NUCEIVA reconstituida no utilizada que quede en el vial o la jeringa se debe inactivar, antes de su eliminación, con 2 ml de solución de hipoclorito sódico diluido al 0,5 % o al 1 % de cloro disponible. Después de la inactivación, eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

Los viales, las jeringas y los materiales usados no se deben vaciar y se deben desechar en recipientes apropiados y se deben eliminar de acuerdo con la normativa local.

Recomendaciones en caso de accidente durante la manipulación de la toxina botulínica:

En caso de accidente al manipular el producto, ya sea en estado de secado al vacío o reconstituido, se deberán aplicar inmediatamente las medidas apropiadas que se describen a continuación.

- La toxina es muy sensible al calor y a determinados agentes químicos.
- Los vertidos se deben limpiar con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (lejía) en el caso del producto secado al vacío o con un material absorbente seco si el producto ya está reconstituido.
- Las superficies contaminadas se deben limpiar con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (lejía) y secar a continuación.

- Si se rompe un vial, recoja cuidadosamente los trozos de vidrio y limpie el producto como se ha indicado anteriormente, evitando cortes en la piel.
- En caso de salpicaduras, lave con una solución de hipoclorito sódico y aclare a fondo con agua abundante.
- En caso de salpicarse en los ojos, lávelos bien con agua abundante o con una solución para lavado ocular.
- Si el operador se lesiona (se corta, se pincha), siga los pasos anteriores y tome las medidas médicas oportunas dependiendo de la dosis inyectada.

Se deben seguir estrictamente estas instrucciones de uso, manipulación y eliminación.