

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DYSPORT 500 enot prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 enot toksina *Clostridium botulinum* tipa A (botulinski toksin tipa A) v obliki hemaglutininskega kompleksa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
Prašek je v obliki belih liofiliziranih pelet.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dysport je indicirano za:

- simptomatsko zdravljenje fokalne spastičnosti zgornjih okončin pri odraslih.
- simptomatsko zdravljenje fokalne spastičnosti skočnega sklepa pri odraslih bolnikih po možganski kapi ali po travmatski poškodbi možganov.
- zdravljenje dinamičnega ekvinusa noge zaradi spastičnosti pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo, starih dve leti ali starejših.
- simptomatsko zdravljenje fokalne spastičnosti zgornjih okončin pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo, starih dve leti ali starejših.
- obvladovanje urinske inkontinence pri odraslih z nevrogeno hiperaktivnostjo detruzorja zaradi poškodbe hrbtenjače (travmatske ali netravmatske) ali multiple skleroze, ki redno izvajajo čisto intermitentno kateterizacijo.
- zdravljenje spastičnega tortikolisa pri odraslih.
- zdravljenje blefarospazma pri odraslih.
- zdravljenje hemifacialnega spazma pri odraslih.
- zdravljenje aksilarne hiperhidroze pri odraslih.

Opozorilo:

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dysport je treba bolniku pojasniti, da so na voljo še druge oblike zdravljenja (medikamentno in kirurško zdravljenje), ter da se na zdravljenje z zdravilom Dysport ne odzovejo vsi bolniki. Pri nekaterih bolnikih se simptomi lahko omilijo le deloma.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Enote zdravila Dysport so specifične le za to zdravilo in se jih ne sme zamenjevati z enotami drugih zdravil, ki vsebujejo botulinski toksin.

Zdravilo Dysport smejo aplicirati le ustrezno usposobljeni zdravniki.

Spodnja tabela prikazuje ustrezen volumen vehikla, ki ga morate dodati v vialo s 500 enotami, da dobite specifično koncentracijo za uporabo pri posamezni indikaciji, razen za indikacijo urinske

inkontinence zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja, za katero obstajajo posebna navodila (glejte spodaj).

Dobljeni odmerek (v enotah na ml)	Vehikel* (na eno vialo s 500 enotami)
500 enot	1 ml
200 enot	2,5 ml
100 enot	5 ml

*0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov

Pri zdravljenju spastičnosti pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo odmerjanje temelji na telesni masi (enote/kg telesne mase), zato bo za zagotovitev končnega volumna za injiciranje morda potrebno še nadaljnje redčenje.

Navodila za redčenje pri urinski inkontinenci zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja:

Končni rezultat po pripravi je 15 ml rekonstituiranega zdravila Dysport za enakomerno injiciranje, razdeljeno med dve 10-ml brizgi, pri čemer vsaka brizga vsebuje 7,5 ml rekonstituiranega zdravila Dysport z enako koncentracijo.

Po rekonstituciji v brizgi je treba zdravilo takoj uporabiti.

Navodila za redčenje z uporabo vial po 500 enot

- **Za odmerek 600 enot:** Rekonstituirajte dve viali po 500 enot, vsako z 2,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov. V prvo 10-ml brizgo prenesite 1,5 ml iz prve viala, v drugo 10-ml brizgo pa prenesite 1,5 ml iz druge viala. Rekonstitucijo zaključite tako, da v obe brizgi dodate 6 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov in nežno premešajte. Tako boste dobili dve 10-ml brizgi, od katerih bo vsaka vsebovala 7,5 ml raztopine, ki skupaj vsebujeta 600 enot rekonstituiranega zdravila Dysport.
- **Za odmerek 800 enot:** Rekonstituirajte dve viali po 500 enot, vsako z 2,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov. V prvo 10-ml brizgo prenesite 2 ml iz prve viala, v drugo 10-ml brizgo pa prenesite 2 ml iz druge viala. Rekonstitucijo zaključite tako, da v obe brizgi dodate 5,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov in nežno premešajte. Tako boste dobili dve 10-ml brizgi, od katerih bo vsaka vsebovala 7,5 ml raztopine, ki skupaj vsebujeta 800 enot rekonstituiranega zdravila Dysport.

Navodila za redčenje z uporabo vial po 300 enot

- **Za odmerek 600 enot:** Rekonstituirajte dve viali po 300 enot, vsako z 1,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov. V prvo 10-ml brizgo prenesite vseh 1,5 ml iz prve viala, v drugo 10-ml brizgo pa vseh 1,5 ml iz druge viala. Rekonstitucijo zaključite tako, da v obe brizgi dodate 6 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov in nežno premešajte. Tako boste dobili dve 10-ml brizgi, od katerih bo vsaka vsebovala 7,5 ml raztopine, ki skupaj vsebujeta 600 enot rekonstituiranega zdravila Dysport.
- **Za odmerek 800 enot:** Rekonstituirajte tri viali po 300 enot, vsako z 1,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov. V prvo 10-ml brizgo prenesite vseh 1,5 ml iz prve viala in 0,5 ml iz druge viala. V drugo 10-ml brizgo prenesite 0,5 ml iz druge viala in celoten volumen 1,5 ml iz tretje viala. Rekonstitucijo zaključite tako, da v obe brizgi dodate 5,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov in nežno premešajte. Tako boste dobili dve 10-ml brizgi, od katerih bo vsaka vsebovala 7,5 ml raztopine, ki skupaj vsebujeta 800 enot rekonstituiranega zdravila Dysport.

Navodila za redčenje z uporabo kombinacije vial po 500 enot in 300 enot (velja samo za odmerek 800 enot)

- **Za odmerek 800 enot:** Rekonstituirajte eno vialo po 500 enot z 2,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov in eno vialo po 300 enot z 1,5 ml fiziološke raztopine brez konzervansov. V prvo 10-ml brizgo prenesite 2 ml iz prve viala s 500 enotami. V drugo 10-ml brizgo pa prenesite preostalih 0,5 ml iz viala s 500 enotami in celoten volumen

1,5 ml iz vial s 300 enotami. Rekonstitucijo zaključite tako, da v obe brizgi dodate 5,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov in nežno premešajte. Tako boste dobili dve 10-ml brizgi, od katerih bo vsaka vsebovala 7,5 ml raztopine, ki skupaj vsebujeta 800 enot rekonstituiranega zdravila Dysport.

Simptomatsko zdravljenje fokalne spastičnosti pri odraslih

Zgornja okončina

Odmerjanje

Največji skupni odmerek ne sme preseči 1.000 enot, če se zdravilo injicira v mišice rok, in 1.500 enot, če se zdravilo injicira tudi v ramenske mišice.

Pri začetnih in nadaljnjih aplikacijah je odmerek treba prilagoditi posameznemu bolniku na osnovi velikosti, števila in lokacije prizadetih mišic, resnosti spastičnosti, prisotnosti lokalne oslabelosti mišic, odziva bolnika na predhodno zdravljenje in/ali anamneze o neželenih učinkih pri predhodni uporabi botulinjskega toksina tipa A. V kliničnih preskušanjih so pri posamezni aplikaciji med izbrane mišice porazdelili odmerke 500 enot, 1.000 enot in 1.500 enot, kot je prikazano v nadaljevanju. Odmerke, večje od 1.000 enot in do 1.500 enot, se lahko aplicira le po zdravnikovi presoji, ki temelji na učinkovitosti in varnosti odziva posameznega bolnika na predhodne cikle zdravljenja, če se zdravilo injicira v ramenske mišice poleg ostalih mišic zgornje okončine. Priporočeni največji skupni odmerek v izbrane ramenske mišice je do 500 enot.

Na posameznem mestu injiciranja se običajno ne sme aplicirati več kot 1 ml. Odmerkov, večjih od 1.500 enot zdravila Dysport, za zdravljenje spastičnosti zgornjih okončin pri odraslih niso raziskovali.

Injiciranje v mišico	Priporočeni odmerek zdravila Dysport (enote)
<i>M. flexor carpi radialis</i>	100-200 enot
<i>M. flexor carpi ulnaris</i>	100-200 enot
<i>M. flexor digitorum profundus</i>	100-200 enot
<i>M. flexor digitorum superficialis</i>	100-200 enot
<i>M. flexor pollicis longus</i>	100-200 enot
<i>M. adductor pollicis</i>	25-50 enot
<i>M. brachialis</i>	200-400 enot
<i>M. brachioradialis</i>	100-200 enot
<i>M. biceps brachii</i>	200-400 enot
<i>M. pronator teres</i>	100-200 enot
<i>M. triceps brachii</i> (dolga glava)	150-300 enot
<i>M. pectoralis major</i>	150-300 enot
<i>M. subscapularis</i>	150-300 enot
<i>M. latissimus dorsi</i>	150-300 enot

Dejansko lokacijo mesta injiciranja se sicer lahko določi s palpacijo, vendar pa je za določitev mest injiciranja priporočljivo uporabiti tehniko vodenege injiciranja, npr. elektromiografijo, električno stimulacijo ali ultrazvok.

Zdravilo Dysport se lahko ponovno aplicira, ko se učinek predhodne injekcije zmanjša, vendar pa ne prej kot 12 tednov po predhodni aplikaciji. V kliničnih študijah je večina bolnikov zdravilo ponovno prejela v času od 12 do 16 tednov po predhodni aplikaciji, vendar pa se je pri nekaterih bolnikih odziv ohranil dlje časa, npr. 20 tednov. Stopnja in vzorec spastičnosti mišic v času ponovne aplikacije bosta morda zahtevala spremembo odmerka zdravila Dysport in mišic, v katere se ga injicira. Klinično izboljšanje se lahko pričakuje en teden po aplikaciji zdravila Dysport.

Spodnja okončina

Odmerjanje

Pri posameznem zdravljenju se lahko intramuskularno aplicira odmerke do največ 1.500 enot. Natančen odmerek pri začetni in nadaljnjih aplikacijah je treba prilagoditi posameznemu bolniku na osnovi velikosti in števila prizadetih mišic, resnosti spastičnosti, upoštevati pa je treba tudi morebitno prisotnost lokalne oslabeledosti mišic in odziv bolnika na predhodno zdravljenje. Skupni odmerek v nobenem primeru ne sme preseči 1.500 enot. Na posameznem mestu injiciranja se običajno ne sme aplicirati več kot 1 ml.

Mišica	Priporočeni odmerek zdravila Dysport (enote)	Število mest injiciranja na mišico
Distalno		
<i>M. soleus</i>	300 – 550 enot	2 - 4
<i>M. gastrocnemius</i>		
medialna glava	100 – 450 enot	1 - 3
lateralna glava	100 – 450 enot	1 - 3
<i>M. tibialis posterior</i>	100 – 250 enot	1 - 3
<i>M. flexor digitorum longus</i>	50 – 200 enot	1 - 2
<i>M. flexor digitorum brevis</i>	50 – 200 enot	1 - 2
<i>M. flexor hallucis longus</i>	50 – 200 enot	1 - 2
<i>M. flexor hallucis brevis</i>	50 – 100 enot	1 - 2

Stopnja in vzorec spastičnosti mišic v času ponovne aplikacije bosta morda zahtevala spremembo odmerka zdravila Dysport in mišic, v katere se ga injicira.

Dejansko lokacijo mesta injiciranja se sicer lahko določi s palpacijo, vendar pa je za natančno določitev mest injiciranja priporočljivo uporabiti tehniko vodenega injiciranja, npr. elektromiografijo, električno stimulacijo ali ultrazvok.

Zdravilo Dysport se lahko ponovno aplicira na vsakih 12 do 16 tednov oziroma v daljših časovnih presledkih, kot je to potrebno glede na ponovitev kliničnih simptomov, vendar pa ne prej kot 12 tednov po predhodnem injiciranju zdravila.

Zgornja in spodnja okončina

Odmerjanje

Če je pri posameznem zdravljenju treba zdraviti tako zgornjo kot spodnjo okončino, je treba odmerek zdravila Dysport, ki se ga aplicira v posamezno okončino, prilagoditi pri vsakem bolniku posebej, skupni odmerek pa ne sme preseči 1.500 enot.

Starostniki (bolniki, stari 65 let in starejši)

Klinične izkušnje ne kažejo razlik v odzivu med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki.

Način uporabe

Pri zdravljenju fokalne spastičnosti zgornjih in spodnjih okončin pri odraslih je treba prašek raztopiti v 2,5 ml ali 1,0 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje. En mililiter tako pripravljene raztopine zdravila Dysport vsebuje 200 enot ali 500 enot botulinskega toksina tipa A. Zdravilo Dysport je treba injicirati intramuskularno v zgoraj navedene mišice.

Zdravljenje fokalne spastičnosti pri otrocih, starih dve leti ali starejših

Dinamični ekvinus noge zaradi spastičnosti pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo

Odmerjanje

Pri začetnih in nadaljnjih aplikacijah je odmerek treba prilagoditi posameznemu bolniku na osnovi velikosti, števila in lokacije prizadetih mišic, resnosti spastičnosti, prisotnosti lokalne oslabelosti mišic, odziva bolnika na predhodno zdravljenje in/ali anamneze o neželenih učinkih pri predhodni uporabi botulinskih toksinov.

Največji skupni odmerek zdravila Dysport pri eni aplikaciji pri enostranskem injiciranju v eno od spodnjih okončin ne sme biti večji od 15 enot/kg, pri obojestranskem injiciranju v obe spodnji okončini pa ne sme biti večji od 30 enot/kg. Poleg tega pa skupni odmerek zdravila Dysport pri eni aplikaciji ne sme preseči 1.000 enot ali 30 enot/kg, karkoli je manjše. Skupni aplicirani odmerek je treba porazdeliti med prizadete spastične mišice spodnje okončine (spodnjih okončin). Odmerek je po možnosti treba porazdeliti na več kot 1 mesto injiciranja v vsako posamezno mišico. Na posameznem mestu injiciranja se lahko aplicira največ 0,5 ml zdravila Dysport. Za priporočeno odmerjanje glejte tabelo v nadaljevanju.

Mišica	Priporočeni razpon odmerka na mišico na nogo (enote/kg telesne mase)	Število mest injiciranja na mišico
Distalno		
<i>M. gastrocnemius</i>	5 do 15 enot/kg	do 4
<i>M. soleus</i>	4 do 6 enot/kg	do 2
<i>M. tibialis posterior</i>	3 do 5 enot/kg	do 2
Skupni odmerek	do 15 enot/kg	

Dejansko lokacijo mesta injiciranja se sicer lahko določi s palpacijo, vendar pa je za določitev mest injiciranja priporočljivo uporabiti tehniko vodenega injiciranja, npr. elektromiografijo, električno stimulacijo ali ultrazvok.

Zdravilo Dysport se lahko ponovno aplicira, ko se učinek predhodne injekcije zmanjša, vendar pa ne prej kot 12 tednov po predhodni aplikaciji. V kliničnih študijah je večina bolnikov zdravilo ponovno prejela v času od 16 do 22 tednov po predhodni aplikaciji, vendar pa se je pri nekaterih bolnikih odziv ohranil dlje časa, npr. 28 tednov. Stopnja in vzorec spastičnosti mišic v času ponovne aplikacije bosta morda zahtevala spremembo odmerka zdravila Dysport in mišic, v katere se ga injicira.

Fokalna spastičnost zgornjih okončin pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo

Odmerjanje

Pri začetnih in nadaljnjih aplikacijah je odmerek treba prilagoditi posameznemu bolniku na osnovi velikosti, števila in lokacije prizadetih mišic, resnosti spastičnosti, prisotnosti lokalne oslabelosti mišic, odziva bolnika na predhodno zdravljenje in/ali anamneze o neželenih učinkih pri predhodni uporabi botulinskih toksinov.

Največji odmerek zdravila Dysport pri eni aplikaciji pri enostranskem injiciranju ne sme biti večji od 16 enot/kg ali 640 enot, karkoli je manjše. Pri obojestranskem injiciranju največji odmerek zdravila Dysport pri eni aplikaciji ne sme biti večji od 21 enot/kg ali 840 enot, karkoli je manjše. Skupni aplicirani odmerek je treba porazdeliti med prizadete spastične mišice zgornje okončine (zgornjih okončin). Na posameznem mestu injiciranja se lahko aplicira največ 0,5 ml zdravila Dysport. Za priporočeno odmerjanje glejte tabelo v nadaljevanju.

Mišica	Priporočeni razpon odmerka na mišico na zgornjo okončino (enot/kg telesne mase)	Število mest injiciranja na mišico
<i>M. brachialis</i>	3 do 6 enot/kg	do 2
<i>M. brachioradialis</i>	1,5 do 3 enot/kg	1
<i>M. biceps brachii</i>	3 do 6 enot/kg	do 2
<i>M. pronator teres</i>	1 do 2 enot/kg	1
<i>M. pronator quadratus</i>	0,5 do 1 enot/kg	1
<i>M. flexor carpi radialis</i>	2 do 4 enot/kg	do 2
<i>M. flexor carpi ulnaris</i>	1,5 do 3 enot/kg	1
<i>M. flexor digitorum profundus</i>	1 do 2 enot/kg	1
<i>M. flexor digitorum superficialis</i>	1,5 do 3 enot/kg	do 4
<i>M. flexor pollicis brevis/ opponens pollicis</i>	0,5 do 1 enot/kg	1
<i>M. adductor pollicis</i>	0,5 do 1 enot/kg	1
Skupni odmerek	do 16 enot/kg v posamezno zgornjo okončino (in ne več kot 21 enot/kg, če se zdravilo aplicira v obe zgornji okončini)	

Dejansko lokacijo mesta injiciranja se sicer lahko določi s palpacijo, vendar pa je za določitev mest injiciranja priporočljivo uporabiti tehniko vodenege injiciranja, npr. elektromiografijo, električno stimulacijo ali ultrazvok.

Zdravilo Dysport se lahko ponovno aplicira, ko se učinek predhodne injekcije zmanjša, vendar pa ne prej kot 16 tednov po predhodni aplikaciji. V klinični študiji je večina bolnikov zdravilo ponovno prejela v času od 16 do 28 tednov po predhodni aplikaciji, vendar pa se je pri nekaterih bolnikih odziv ohranil dlje časa, npr. 34 tednov ali več. Stopnja in vzorec spastičnosti mišic v času ponovne aplikacije bosta morda zahtevala spremembo odmerka zdravila Dysport in mišic, v katere se ga injicira.

Dinamični ekvinus noge zaradi spastičnosti in fokalna spastičnost zgornjih okončin pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo

Odmerjanje

Za odmerjanje pri kombiniranem zdravljenju spastičnosti zgornje in spodnje okončine pri otrocih, starih 2 leti ali starejših, glejte navodila za odmerjanje za posamezno indikacijo, tj. zdravljenje fokalne spastičnosti zgornjih okončin oziroma dinamičnega ekvinusa noge zaradi spastičnosti pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo. Pri sočasnem zdravljenju skupni odmerek zdravila Dysport pri eni aplikaciji ne sme preseči 30 enot/kg ali 1.000 enot, karkoli je manjše.

Pri kombiniranem zdravljenju zgornjih in spodnjih okončin se zdravilo lahko ponovno aplicira, ko se učinek predhodne injekcije zmanjša, vendar pa ne prej kot 12 do 16 tednov po predhodni aplikaciji. Optimalni čas ponovne aplikacije zdravila je treba izbrati na osnovi napredka in odziva na zdravljenje pri posameznem bolniku.

Način uporabe

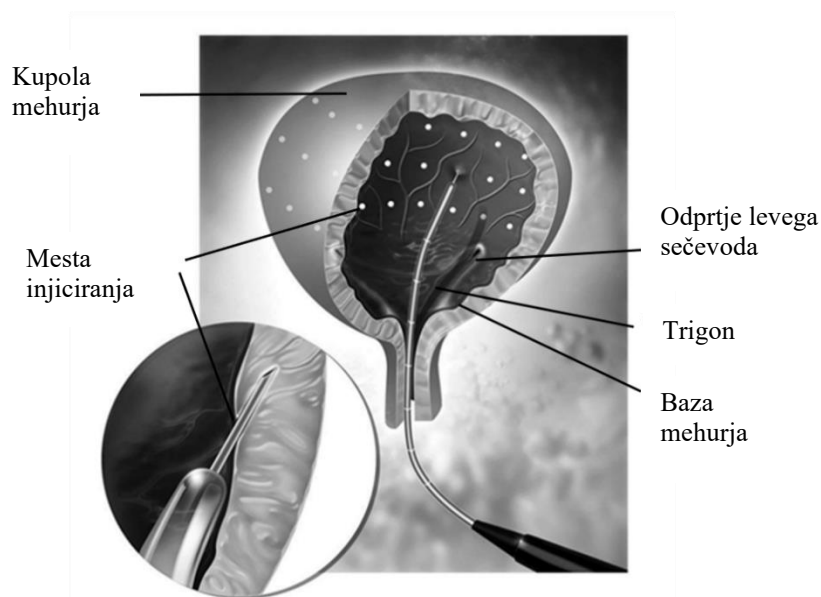
Pri zdravljenju dinamičnega ekvinusa noge zaradi spastičnosti ali fokalne spastičnosti zgornje okončine pri otrocih s cerebralno paralizo ali kombinacije obojega je treba prašek zdravila Dysport raztopiti v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida za injiciranje (glejte tudi poglavje 6.6) in tako pripravljeno raztopino injicirati intramuskularno, kot je opisano zgoraj.

Urinska inkontinenca zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja

Odmerjanje

Priporočen odmerek je 600 enot. V primeru nezadostnega odziva ali pri bolnikih s hudo obliko bolezni (npr. glede na resnost znakov in simptomov in/ali urodinamske parametre), se lahko uporabi odmerek 800 enot.

Zdravilo Dysport se uporablja pri bolnikih, ki redno izvajajo čisto intermitentno kateterizacijo. Celoten odmerek je treba razdeliti na 30 intradetrutorskih injekcij, ki se enakomerno aplicirajo v mišico detruzor, pri čemer se je treba izogniti trigonu. Zdravilo Dysport se injicira z upogljivim ali togim cistoskopom, vsako injiciranje naj bo približno 2 mm globoko, odmeri pa naj se 0,5 ml na posamezno mesto. Pri zadnji injekciji je treba injicirati približno 0,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da se zagotovi injiciranje celotnega odmerka.



Uvesti je treba preventivno uporabo antibiotikov v skladu z lokalnimi smernicami in protokoli ali v skladu z uporabo v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1).

Zdravila z antikoagulacijskim učinkom je treba prenehati jemati vsaj 3 dni pred injiciranjem zdravila Dysport in jih ponovno začeti jemati šele naslednji dan po injiciranju. Če je medicinsko indicirano, se lahko 24 ur pred injiciranjem zdravila Dysport aplicirajo nizkomolekularni heparini.

Pred injiciranjem se lahko uporabi lokalna anestezija sečnice ali lubrikantni gel, da se olajša udobno vstavljanje cistoskopa. Po potrebi se lahko uporabi tudi intravezikalna instilacija razredčenega anestetika (s sedacijo ali brez nje) ali splošna anestezija. Če se izvaja instilacija lokalnega anestetika, je treba raztopino lokalnega anestetika izprazniti iz mehurja, nato mehur instilirati (sprati) z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za injiciranje in ponovno izprazniti, preden se nadaljuje postopek intradetrutorskega injiciranja.

Pred injiciranjem je treba v mehur instilirati zadostno količino 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da se doseže ustrezna vizualizacija za injiciranje.

Po aplikaciji vseh 30 intradetrutorskih injekcij je treba 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ki je bila uporabljena za vizualizacijo stene mehurja, izprazniti. Bolnika je treba opazovati vsaj 30 minut po injiciranju.

Začetek učinka se običajno pojavi v 2 tednih zdravljenja. Zdravilo Dysport se lahko ponovno aplicira, ko se učinek predhodne injekcije zmanjša, vendar ne prej kot 12 tednov po predhodnem injiciranju.

Mediani čas do ponovnega zdravljenja je bil pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Dysport v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1), med 39 in 47 tedni, čeprav se lahko pojavi daljše trajanje odziva, saj več kot 40 % bolnikov ni bilo ponovno zdravljenih do 48. tedna.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Dysport za zdravljenje urinske inkontinence zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja pri otrocih (mlajših od 18 let) nista bili ugotovljeni.

Način uporabe

Zdravilo Dysport se intradetruzorsko injicira, kot je opisano zgoraj.

Pri zdravljenju urinske inkontinence zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja je treba prašek zdravila Dysport raztopiti v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida za injiciranje, da nastane 15 ml raztopine, ki vsebuje 600 ali 800 enot. Za dodatna navodila o rekonstituciji zdravila pred uporabo, glejte poglavje 4.2.

Spastični tortikolis

Odmerjanje

Priporočeni odmerki za zdravljenje tortikolisa se lahko uporabljajo za odrasle vseh starosti, pod pogojem, da imajo normalno telesno maso in mišična masa vratnih mišic ni majhna. Pri bolnikih z znatno zmanjšano telesno maso in starostnikih, pri katerih bi bila mišična masa lahko manjša, bo odmerek morda treba ustrezno zmanjšati. Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje spastičnega tortikolisa je 500 enot na bolnika, razdeljen med dve ali tri najaktivnejše vratne mišice.

Pri nadaljnjem zdravljenju se odmerki lahko prilagodijo kliničnemu odzivu in opaženim neželenim učinkom. Priporočljiva je uporaba odmerkov v razponu od 250 do 1.000 enot, vendar pa večji odmerki lahko pogosteje povzročijo neželene učinke, še posebej motnje pri požiranju. Največji skupni odmerek ne sme preseči 1.000 enot.

Bolnik lahko injekcije prejema približno vsakih 16 tednov oziroma kot je potrebno za vzdrževanje odziva, vendar pa ne pogosteje kot vsakih 12 tednov.

Pri rotacijskem tortikolisu je treba 500 enot porazdeliti tako, da se v mišico *splenius capitis* na ipsilateralni strani glede na smer rotacije brade/glave injicira 350 enot, v mišico *sternomastoideus* na kontralateralni strani glede na smer rotacije pa 150 enot.

Pri laterokolisu je treba 500 enot porazdeliti tako, da se v mišico *splenius capitis* na ipsilateralni strani glede na smer rotacije glave injicira 350 enot, v mišico *sternomastoideus* na ipsilateralni strani glede na smer rotacije pa 150 enot. Če je stanje povezano z dvigom ramena, bo morda treba zdraviti tudi mišico *trapezius* ali mišico *levator scapulae* na ipsilateralni strani glede na smer rotacije, v skladu z vidno hipertrofijo mišice ali elektromiografskim (EMG) izvidom. Če je treba zdravilo injicirati v tri mišice, je treba 500 enot porazdeliti takole: 300 enot v mišico *splenius capitis*, 100 enot v mišico *sternomastoideus* in 100 enot v tretjo mišico.

Pri retrokolisu je treba 500 enot porazdeliti tako, da se v vsako od mišic *splenius capitis* injicira 250 enot. Pri injiciranju zdravila v obe mišici *splenius* se lahko poveča tveganje za prekomerno oslabelost vratnih mišic.

Vse druge oblike tortikolisa mora obravnavati specialist in s pomočjo EMG odkriti in zdraviti najaktivnejše mišice. EMG je treba uporabiti tudi pri diagnostiki vseh zapletenih oblik tortikolisa, pri ponovni obravnavi nezapletenih primerov, ko po predhodnem injiciranju zdravila ni bilo odziva, pri zdravljenju globoko ležečih mišic in pri bolnikih s prekomerno telesno maso s slabo tipljivimi vratnimi mišicami.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Dysport za zdravljenje spastičnega tortikolisa pri otrocih nista bili dokazani.

Način uporabe

Pri zdravljenju spastičnega tortikolisa je treba prašek raztopiti v 1,0 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje. En mililiter tako pripravljene raztopine zdravila Dysport vsebuje 500 enot botulinskega toksina tipa A. Pri zdravljenju spastičnega tortikolisa je treba zdravilo Dysport injicirati intramuskularno, kot je opisano zgoraj.

Blefarospazem in hemifacialni spazem

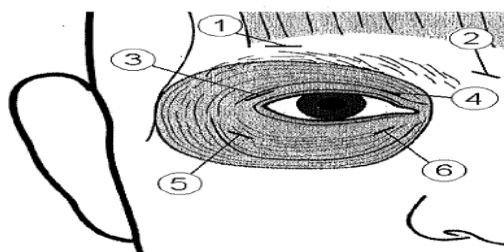
Odmerjanje

V kliničnih preskušanjih zdravila Dysport za določitev odmerka pri zdravljenju benignega esencialnega blefarospazma se je za zelo učinkovitega izkazal odmerek 40 enot na oko. Pri odmerku 80 enot na oko se je trajanje učinka podaljšalo, vendar pa je pojav lokalnih neželenih učinkov, še posebej ptoze, odvisen od odmerka.

Pri zdravljenju blefarospazma in hemifacialnega spazma največji odmerek ne sme preseči skupnega odmerka 120 enot na oko.

10 enot [0,05 ml] je treba injicirati medialno, 10 enot [0,05 ml] pa lateralno od stičišča med preseptalnim in orbitalnim delom zgornje (glejte mesti 3 in 4 na sliki 1) in spodnje očesne (glejte mesti 5 in 6 na sliki 1) mišice *orbicularis oculi* obeh oči.

Injiciranju zdravila v bližino mišice *levator palpebrae superioris* se je treba izogibati, da bi se tveganje za pojav ptoze kar najbolj zmanjšalo.



Slika 1: Mesta injiciranja zdravila Dysport pri zdravljenju blefarospazma in hemifacialnega spazma

Pri injiciranju zdravila v zgornjo veko je treba iglo usmeriti stran od središča, da se izognemo mišici *levator*. Pri določanju mesta injiciranja si lahko pomagata s *sliko 1*. Simptomi se običajno začnejo izboljševati v dveh do štirih dneh po injiciranju, največji učinek pa je običajno dosežen v dveh tednih po injiciranju zdravila.

Injiciranje zdravila je treba ponavljati približno vsakih 12 tednov oziroma kot je potrebno za preprečitev ponovitve simptomov. Bolnik zdravila ne sme prejeti pogosteje kot vsakih 12 tednov.

Če je bil odziv po predhodnem injiciranju zdravila nezadosten, se pri naslednjem injiciranju zdravila lahko odmerek na posamezno oko poveča na 60 enot (10 enot [0,05 ml] medialno in 20 enot [0,1 ml] lateralno), 80 enot (20 enot [0,1 ml] medialno in 20 enot [0,1 ml] lateralno) ali do 120 enot (20 enot [0,1 ml] medialno in 40 enot [0,2 ml] lateralno) nad in pod vsakim očesom na zgoraj opisan način. Zdravilo se lahko injicira tudi v mišico *frontalis* nad obrvjo (glejte mesti 1 in 2 na sliki 1), če spazem na tem mestu vpliva na vid.

V primeru enostranskega blefarospazma je treba zdravilo injicirati le v prizadeto oko. Bolnike s hemifacialnim spazmom je treba zdraviti kot bolnike z enostranskim blefarospazmom. Priporočeni odmerki veljajo za odrasle vseh starosti, tudi starostnike.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Dysport za zdravljenje blefarospazma in hemifacialnega spazma pri otrocih nista bili dokazani.

Način uporabe

Pri zdravljenju blefarospazma in hemifacialnega spazma je treba prašek raztopiti v 2,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje. En mililiter tako pripravljene raztopine zdravila Dysport vsebuje 200 enot botulinskega toksina tipa A. Zdravilo Dysport se injicira subkutano medialno in lateralno od stičišča med preseptalnim in orbitalnim delom zgornje in spodnje mišice *orbicularis oculi* vsakega očesa.

Aksilarna hiperhidroza

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 100 enot na pazduho. Če želeni učinek s tem odmerkom ni dosežen, se lahko pri naslednjem injiciranju zdravila odmerek poveča do 200 enot na pazduho. Največji skupni odmerek ne sme preseči 200 enot na pazduho.

Področje injiciranja je predhodno treba določiti s pomočjo jodno-škrobnega testa. Pred injiciranjem zdravila je treba obe pazduhi očistiti in razkužiti. Zdravilo se injicira intradermalno na desetih mestih, po 10 enot na vsakem mestu, skupaj 100 enot na pazduho. Največji učinek se običajno pojavi v dveh tednih po injiciranju zdravila. S priporočenim odmerkom se znojenje v večini primerov zadovoljivo ublaži za približno 48 tednov. Čas naslednje aplikacije zdravila je treba določiti pri vsakem bolniku posebej, ko se bolnikovo izločanje znoja spet normalizira, vendar pa bolnik zdravila Dysport ne sme prejeti pogosteje kot vsakih 12 tednov. Obstajajo določeni dokazi o kumulativnem učinku ponavljajočih se odmerkov, zato je treba čas trajanja zdravljenja določiti pri vsakem bolniku posebej.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Dysport za zdravljenje aksilarne hiperhidroze pri otrocih nista bili dokazani.

Način uporabe

Pri zdravljenju aksilarne hiperhidroze je treba prašek raztopiti v 2,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje. En mililiter tako pripravljene raztopine zdravila Dysport vsebuje 200 enot botulinskega toksina tipa A. Pri zdravljenju aksilarne hiperhidroze je treba zdravilo Dysport injicirati intradermalno na desetih mestih pod vsako pazduho.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Okužba sečil v času zdravljenja urinske inkontinence zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Dysport smejo aplicirati le ustrezno usposobljeni zdravniki.

Poročali so o neželenih učinkih, ki so bili posledica razširitve učinkov toksina z mesta aplikacije (glejte poglavje 4.8). Po aplikaciji terapevtskih odmerkov se pri bolniku lahko pojavi prekomerna

oslabelost mišic. Tveganje za pojav tovrstnih neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka, priporočenega odmerka pa se nikakor ne sme preseči.

Pri zdravljenju z botulinskim toksinom tipa A ali B so poročali o zelo redkih smrtnih primerih, ki so bili včasih povezani z disfagijo, s pnevmopatijo (vključno z dispnejo, dihalno odpovedjo, zastojem dihanja) in/ali s hudo astenijo. Tveganje za pojav teh učinkov je večje pri bolnikih z motnjami, ki so posledica okvare živčnomišičnega prenosa, in bolnikih z motnjami požiranja ali dihanja. Pri teh bolnikih se sme zdravljenje uvesti le, če koristi zdravljenja prevladajo nad možnimi tveganji, zdravljenje pa mora nadzirati ustrezno usposobljen zdravnik – specialist.

Pri bolnikih, ki že imajo težave s požiranjem ali z dihanjem, je treba zdravilo Dysport uporabljati previdno, saj se lahko te težave zaradi razširitve učinka toksina v relevantne mišice še poslabšajo. Poročali so tudi o redkih primerih aspiracije, kar predstavlja tveganje pri zdravljenju bolnikov s kroničnimi boleznimi dihal.

Pri bolnikih s subklinično ali klinično evidentno motnjo živčnomišičnega prenosa (npr. miastenija gravis) je treba zdravilo Dysport uporabljati previdno in le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Takšni bolniki so lahko na zdravila, kot je zdravilo Dysport, zelo občutljivi, kar ima lahko za posledico prekomerno mišično oslabelost.

Priporočenih odmerkov se ne sme preseči. Časovni presledki med injiciranjem posameznih odmerkov zdravila Dysport ne smejo biti krajši od priporočenih (glejte poglavje 4.2).

Bolnike in osebe, ki za njih skrbijo, je treba opozoriti, da morajo v primeru pojava težav s požiranjem, z govorom ali dihanjem nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Pri zdravljenju odraslih bolnikov s fokalno spastičnostjo spodnjih okončin, še posebej starostnikov, je potrebna previdnost, saj obstaja večje tveganje za padce.

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah, v katerih so se bolniki zdravili zaradi spastičnosti spodnje okončine, so o padcih poročali pri 9,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Dysport v odmerku 1.000 enot, 6,3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Dysport v odmerku 1.500 enot in 3,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pri uporabi zdravila Dysport v predelu oči so poročali o suhih očeh (glejte poglavje 4.8). Pozornost na ta neželeni učinek je pomembna, saj lahko suhe oči vodijo k motnjam roženice. Za preprečevanje motenj roženice bo morda potrebna uporaba zaščitnih kapljic, mazila, preveze za zaprtje očesa ali drugih sredstev.

Zdravila Dysport se ne sme uporabljati za zdravljenje spastičnosti pri bolnikih s fiksno kontrakturo.

Kot druga zdravila za intramuskularno injiciranje se tudi zdravilo Dysport pri bolnikih s podaljšanim časom krvavitve, okužbo ali vnetjem na predvidenem mestu injiciranja lahko uporablja le, če je to nujno potrebno.

Pri uporabi zdravila Dysport je potrebna previdnost, kadar izbrana mišica kaže znake atrofije. Po uporabi botulinskega toksina so poročali o primerih mišične atrofije (glejte poglavje 4.8).

Lahko se pojavi avtonomna disrefleksija, povezana s postopkom zdravljenja nevrogene hiperaktivnosti detruzorja. Morda bo potrebna takojšnja zdravniška pomoč.

Zdravilo Dysport je namenjeno le za enkratno uporabo pri posameznem bolniku. Neuporabljeno zdravilo je treba zavreči v skladu z navodili za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom, ki so navedena v poglavju 6.6. Posebni previdnostni ukrepi so potrebni pri pripravi in rokovanju z zdravilom, prav tako pri inaktivaciji in odstranjevanju neuporabljene pripravljene raztopine (glejte poglavje 6.6).

To zdravilo vsebuje majhno količino humanega albumina. Tveganja za prenos virusnih okužb pri uporabi človeške krvi ali krvnih pripravkov ni mogoče povsem izključiti.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Dysport, so redko poročali o nastanku protiteles proti botulinskemu toksinu. Klinično lahko na nevtralizirajoča protitelesa posumimo ob znatnem poslabšanju odziva na zdravljenje in/ali ob potrebi po vedno večjih odmerkih.

Pediatrična uporaba

Pri zdravljenju spastičnosti pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo se sme zdravilo Dysport uporabljati le pri otrocih, starih 2 leti ali starejših. V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri pediatričnih bolnikih s sočasnimi obolenji, predvsem bolnikih s cerebralno paralizo, poročali o zelo redkih primerih možnega oddaljenega širjenja toksina. Na splošno je bil odmerek, uporabljen pri teh bolnikih, večji od priporočenega (glejte poglavje 4.8).

Pri otrocih s hudo cerebralno paralizo so bila po zdravljenju z botulinskim toksinom, vključno z neodobreno uporabo (npr. uporaba v predelu vratu), redka spontana poročila o smrtnih primerih, ki so bili včasih povezani z aspiracijsko pljučnico. Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju pediatričnih bolnikov z znatno nevrološko oslabelostjo, disfagijo ali bolnikov, ki imajo v nedavni anamnezi aspiracijsko pljučnico ali bolezen pljuč. Pri bolnikih s slabim osnovnim zdravstvenim stanjem se zdravljenje lahko uvede le, če možna korist za posameznega bolnika nedvomno prevlada nad tveganji.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki lahko neposredno ali posredno vplivajo na živčnomišični prenos, lahko okrepijo učinek botulinskega toksina. Pri bolnikih, ki se zdravijo z botulinskim toksinom, je treba takšna zdravila uporabljati previdno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Podatki o uporabi toksina *Clostridium botulinum* tipa A v obliki hemaglutininskega kompleksa pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj, razen tistih pri velikih odmerkih, ki so bili škodljivi za mater (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Dysport se sme med nosečnostjo uporabljati le, če koristi za mater prevladajo nad kakršnimkoli možnim tveganjem za plod. Pri nosečnicah je treba zdravilo uporabljati previdno.

Ni znano, ali se toksin *Clostridium botulinum* tipa A v obliki hemaglutininskega kompleksa izloča v materino mleko. Izločanja toksina *Clostridium botulinum* tipa A v obliki hemaglutininskega kompleksa v mleko pri živalih niso proučevali. Uporaba toksina *Clostridium botulinum* tipa A v obliki hemaglutininskega kompleksa med dojenjem ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Obstaja verjetnost pojava mišične oslabelosti ali motenj vida, kar lahko začasno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri bolnikih, ki so v številnih kliničnih preskušanjih zdravilo Dysport prejeli zaradi različnih indikacij, vključno z blefarospazmom, hemifacialnim spazmom, tortikolisom, spastičnostjo, povezano

s cerebralno paralizo, spastičnostjo zgornjih okončin pri odraslih in aksilarno hiperhidrozo ter urinsko inkontinenco zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Poročali so o posameznih primerih preobčutljivosti.

Zelo redko so poročali o neželenih učinkih, ki so bili posledica razširitve učinkov toksina z mesta injiciranja (prekomerna oslabeledost mišic, disfagija, aspiracijska pljučnica, ki je lahko smrtna).

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni živčevja	nevralgična amiotrofija	redki
Bolezni kože in podkožja	srbenje	občasni
	izpuščaj	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, gripi podobna bolezen, bolečine/modrice na mestu injiciranja	pogosti

Poleg tega pa so poročali tudi o neželenih učinkih, ki so bili specifični za posamezno indikacijo. Ti neželeni učinki so navedeni v nadaljevanju.

Simptomatsko zdravljenje fokalne spastičnosti pri odraslih

Zgornja okončina

Pri simptomatskem zdravljenju fokalne spastičnosti zgornjih okončin z zdravilom Dysport so pri odraslih poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni prebavil	disfagija*	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oslabeledost mišic, mišično-skeletna bolečina, bolečina v okončinah	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, rdečina, oteklina itd.), astenija, utrujenost, gripi podobna bolezen	pogosti

*Pogostnost pojavljanja disfagije izvira iz zbranih podatkov iz odprtih študij. Disfagije niso opazili v dvojno slepih študijah za indikacijo spastičnosti zgornjih okončin pri odraslih.

Spodnja okončina

Pri zdravljenju fokalne spastičnosti spodnjih okončin z zdravilom Dysport so pri odraslih poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni prebavil	disfagija	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oslabeledost mišic, mialgija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, gripi podobna bolezen, reakcije na mestu injiciranja (bolečina, podplutbe, izpuščaj, srbenje)	pogosti

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padci	pogosti

Pri sočasnem zdravljenju zgornje in spodnje okončine z zdravilom Dysport v skupnem odmerku do 1.500 enot niso poročali o drugih varnostnih izsledkih, razen tistih, ki so jih pričakovali pri zdravljenju mišic zgornje ali spodnje okončine posamezno.

Fokalna spastičnost pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo, starih dve leti ali starejših

Dinamični ekvinus noge zaradi spastičnosti pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo

Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Dysport zaradi spastičnosti noge, povezane s cerebralno paralizo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v mišicah, oslabeledost mišic	pogosti
Bolezni sečil	urinska inkontinenca	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	gripi podobna bolezen, reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečina, rdečina, modrica ipd.), motnje hoje, utrujenost	pogosti
	astenija	občasni
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	padci	pogosti

Zgornje okončine pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo

Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Dysport zaradi spastičnosti zgornje okončine, povezane s cerebralno paralizo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oslabeledost mišic, mialgija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	gripi podobna bolezen, utrujenost, reakcije na mestu injiciranja (ekcem, modrica, bolečina, otekline, izpuščaj)	pogosti
	astenija	občasni

Sočasno zdravljenje dinamičnega ekvinusa noge in zgornjih okončin pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo

Podatki iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj niso na voljo, glede na obstoječe podatke pa pri uporabi odmerkov do 30 enot/kg ali 1.000 enot, karkoli je manjše, število z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov ni večje kot pri zdravljenju mišic zgornje oziroma spodnje okončine posamezno.

Urinska inkontinenca zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil ^{a,b}	pogosti

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
	bakteriurija ^a	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	hipestezija	občasni
Bolezni prebavil	zaprtje	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oslabelost mišic	občasni
Bolezni sečil	hematurija ^a	pogosti
	zadrževanje urina ^c	občasni
	krvavitev iz sečnice	občasni
	krvavitev iz mehurja	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	bolečina v sečnem mehurju ^a	občasni
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	avtonomna disrefleksija ^a	občasni

^a Lahko so povezani s postopkom injiciranja.

^b V ključnih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah, so v prvih dveh tednih po zdravljenju poročali o okužbah sečil pri 4,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Dysport, in pri 6,2 % bolnikov, ki so prejemale placebo. Okužbe sečil lahko vodijo v pielonefritis.

^c Lahko se pojavi, če imajo bolniki neustrezen urnik kateterizacije.

Spastični tortikolis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Dysport zaradi spastičnega tortikolisa, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, pareza obraznega živca	pogosti
Očesne bolezni	zamegljen vid, zmanjšana ostrina vida	pogosti
	dvojni vid, ptoza	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	hripavost, dispneja	pogosti
	aspiracija	redki
Bolezni prebavil	disfagija, suha usta	zelo pogosti
	slabost	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oslabelost mišic	zelo pogosti
	bolečina v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v mišicah, bolečina v okončinah, mišično-skeletna okorelost	pogosti
	atrofija mišic, motnje čeljusti	občasni

Kaže, da je disfagija odvisna od odmerka. Najpogosteje se pojavi po injiciranju zdravila v mišico *sternomastoideus*. Dokler simptomi disfagije ne minejo, bo bolnik morda moral uživati mehkejšo hrano.

Blefarospazem in hemifacialni spazem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Dysport zaradi blefarospazma in hemifacialnega spazma, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni živčevja	pareza obraznih mišic	pogosti
	paraliza obraznega živca	občasni
Očesne bolezni	ptoza vek	zelo pogosti
	dvojni vid, suho oko, povečano solzenje	pogosti
	oftalmoplegija	redki
Bolezni kože in podkožja	edem očesnih vek	pogosti
	entropij	redki

Neželeni učinki so lahko tudi posledica preglobokega injiciranja zdravila Dysport ali injiciranja na napačno mesto, kar povzroči začasno paralizo bližnjih mišičnih skupin.

Aksilarna hiperhidroza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Dysport zaradi čezmernega znojenja pod pazduho, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, parestezija, nehotne kontrakcije mišic očesnih vek	občasni
Žilne bolezni	vročinski oblivi	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti
	krvavitev iz nosu	občasni
Bolezni kože in podkožja	nadomestno znojenje	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v rami, nadlakti in vratu, bolečine v mišicah ramen in meč	pogosti

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

Neželeni učinki, o katerih je bilo podjetje obveščeno po prihodu zdravila na trg, so odraz farmakološkega delovanja zdravila in so podobni tistim, opaženim med kliničnimi preskušnji.

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	neznana
Bolezni živčevja	hipestezija	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	atrofija mišic	neznana

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavi močna živčno-mišična paraliza, tudi na oddaljenih mestih. Po uporabi prevelikega odmerka se lahko poveča tveganje za prehod nevrotoksina v krvni obtok, kar lahko povzroči podobne zaplete kot pri peroralni zastrupitvi z botulinskim toksinom (npr. motnje požiranja in hripavost). Če se zaradi prevelikega odmerka pojavi paraliza dihalnih mišic, bo morda treba uvesti podporo dihanju. Svetujemo uporabo splošnih podpornih ukrepov.

V primeru prevelikega odmerjanja mora biti bolnik pod zdravniškim nadzorom. Nadzirati je treba morebiten pojav kakršnihkoli znakov in/ali simptomov prekomerne mišične oslabelosti ali mišične paralize. Po potrebi je treba uvesti simptomatsko zdravljenje.

Ni nujno, da se simptomi prevelikega odmerjanja pojavijo takoj po uporabi zdravila. V primeru nenamerne injiciranja ali zaužitja, mora biti bolnik še več tednov pod zdravniškim nadzorom. Zdravnik mora nadzirati morebiten pojav znakov in/ali simptomov prekomerne mišične oslabelosti ali mišične paralize.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi periferno delujoči mišični relaksanti, oznaka ATC: M03AX01

Toksin *Clostridium botulinum* tipa A v obliki hemaglutininskega kompleksa deluje tako, da na presinaptičnem živčnem končiču zavre sproščanje acetilholina in s tem na živčnomišičnem stiku prekine periferni holinergični prenos. Toksin v živčnem končiču nasprotuje tistim dogajanjem, ki jih sprožijo Ca^{2+} ioni, kar privede do sproščanja živčnega prenašalca. Toksin ne vpliva na postganglijski holinergični prenos ali postganglijski simpatični prenos.

Na začetni stopnji se toksin hitro in močno veže na presinaptično živčno membrano. Sledi internalizacijska stopnja, ko toksin preko presinaptične membrane preide v notranjost nevrona, ne da bi pri tem povzročil nastop paralize. Toksin vpliva na od Ca^{2+} ionov odvisni mehanizem sproščanja acetilholina in tako zavre sproščanje acetilholina. S tem se zmanjša potencial motorične ploščice, kar povzroči paralizo.

Prenos impulzov se postopno obnovi, ko živčno vlakno z novimi poganjki vzpostavi stik s postsinaptično motorično ploščico. Ta proces pri eksperimentalni živali traja od 6 do 8 tednov.

Po intradetrutorski injekciji za zdravljenje nevrogene hiperaktivnosti detruzorja, toksin vpliva na eferentne poti detruzorske aktivnosti z zaviranjem sproščanja acetilholina. Poleg tega lahko toksin zavira aferentne nevrotransmitterje in senzorične poti.

Simptomatsko zdravljenje fokalne spastičnosti pri odraslih

Zgornja okončina

Učinkovitost in varnost zdravila Dysport za zdravljenje spastičnosti zgornjih okončin pri odraslih so vrednotili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 238 bolnikov (159 bolnikov randomiziranih na zdravilo Dysport, 79 bolnikov randomiziranih na placebo) s spastičnostjo zgornje okončine vsaj 6 mesecev po možganski kapi ali travmatski poškodbi možganov. V študiji je bila možganska kap vzrok spastičnosti pri 90,3 % bolnikov, travmatska poškodba možganov pa pri 9,7 % bolnikov.

Primarna učinkovitostna spremenljivka je bil mišični tonus primarne ciljne mišične skupine (PTMG, "primary targeted muscle group") v 4. tednu, izmerjen po modificirani Ashworthovi lestvici (MAS, "Modified Ashworth Scale"), prvi sekundarni opazovani dogodek pa zdravnikova splošna ocena (PGA, "Physician Global Assessment") odziva na zdravljenje. Glavni rezultati, doseženi v 4. in 12. tednu, so prikazani v nadaljevanju:

	4. teden			12. teden		
	Placebo (N=79)	Dysport (500 enot) (N=80)	Dysport (1.000 enot) (N=79)	Placebo (N=79)	Dysport (500 enot) (N=80)	Dysport (1.000 enot) (N=79)
Najmanjši kvadrat povprečne spremembe od izhodišča v mišičnem tonusu PTMG na lestvici MAS	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n=75	-0,7** n=76	-0,8** n=76
Najmanjši kvadrat povprečne PGA odziva na zdravljenje	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n=75	0,5 n=76	1,0* n=76
Najmanjši kvadrat povprečne spremembe od izhodišča v mišičnem tonusu flektorne mišice zapetja na lestvici MAS	-0,3 n=54	-1,4** n=57	-1,6** n=58	-0,3 n=52	-0,7* n=54	-0,9* n=56
Najmanjši kvadrat povprečne spremembe od izhodišča v mišičnem tonusu flektorne mišice prstov na lestvici MAS	-0,3 n=70	-0,9* n=66	-1,2** n=73	-0,1 n=67	-0,4* n=62	-0,6* n=70
Najmanjši kvadrat povprečne spremembe od izhodišča v mišičnem tonusu flektorne mišice komolca na lestvici MAS	-0,3 n=56	-1,0* n=61	-1,2** n=48	-0,3 n=53	-0,7* n=58	-0,8* n=46
Povprečna sprememba od izhodišča v mišičnem tonusu ekstenzorne mišice ramena na lestvici MAS (1)	-0,4 n=12	-0,6 n=7	-0,7 n=6	0,0 n=12	-0,9 n=7	0,0 n=6

*p < 0,05; **p < 0,0001
(1) Zaradi majhne pogostnosti v skupinah, ki so prejemale zdravilo in placebo, statistični testi niso bili izvedeni.

Učinek zdravljenja na funkcijsko okvaro so raziskali z vrednotenjem po lestvici za oceno invalidnosti (DAS, "Disability Assessment Scale"). Drugi sekundarni opazovani dogodek je bila povprečna sprememba od izhodišča pri glavnem cilju zdravljenja (PTT, "Principal Target of Treatment") po lestvici DAS. V skupini, ki je prejela zdravilo Dysport, so v 4. tednu opazili določena izboljšanja povprečne spremembe od izhodišča pri PTT po lestvici DAS v primerjavi s placebom, vendar pa JAZMP-WS/094 (WS/1022) - 22. 12. 2025

izboljšanja niso dosegla statističnega pomena. Bolniki z odzivom po lestvici DAS (bolniki, ki so dosegli izboljšanje vsaj za eno stopnjo ali več) pri PTT (populacija vseh vključenih bolnikov ("ITT Population")) je bil terciarni opazovani dogodek, rezultati te analize pa so prikazani v nadaljevanju:

Skupina zdravljenja	4. teden % bolnikov z odzivom	12. teden % bolnikov z odzivom
Dysport v odmerku 500 enot	50,0 n=80 p=0,1279	41,3 n=76 p=0,1053
Dysport v odmerku 1.000 enot	62,0 n=78 p=0,0018	55,7 n=76 p=0,0004
Placebo	39,2 n=79	32,9 n=75

*Domene, vključene v DAS, so higiena, položaj okončine, oblačenje in bolečina.

V primerjavi s placebom sta oba odmerka, 500 enot in 1.000 enot, v 4. tednu v vseh mišičnih skupinah (flekturne mišice prsta, zapestja ali komolca) statistično pomembno izboljšala spastični kot in stopnjo spastičnosti, ocenjeno po lestvici po Tardieu. V primerjavi s placebom je bilo pri odmerku 1.000 enot zmanjšanje stopnje spastičnosti pomembno tudi v 12. tednu v vseh mišičnih skupinah.

Zdravilo Dysport v odmerku 1.000 enot je v 4. tednu statistično izboljšalo aktivno gibljivost (AROM, "active range of motion"), s klinično pomembnimi mejami pri mišicah komolca (+18,3 stopinje), zapestja (+35,2 stopinje) in prsta (+11,8 stopinje), v skupini, ki je prejela placebo, pa takšnega izboljšanja ni bilo. Zdravilo Dysport v odmerku 500 enot je pokazalo podobno korist za AROM mišic prstov.

V 4. in 12. tednu se je bolnikovo nameščanje opornice statistično pomembno bolj poenostavilo v skupinah, ki sta prejemale zdravilo Dysport v odmerkih 1.000 enot in 500 enot, kot pa v skupini, ki je prejemale placebo.

Na osnovi vprašalnikov o kakovosti življenja SF-36 ("Short Form (36) Health Survey®") in EQ-5D ("European Quality of Life 5 Dimensions") med zdravilom Dysport v odmerkih 500 enot in 1.000 enot ter placebom niso ugotovili statistično pomembnih razlik pri spremembah od izhodišča do konca študije/zgodnje izključitve iz študije.

V naknadni, odprti podaljšani študiji so potrebo po ponovnem zdravljenju določili klinično po najmanj 12 tednih. Pri injiciranju zdravila v ramenske mišice je bila dovoljena uporaba odmerkov, večjih od 1.000 enot in do 1.500 enot. Bolniki s sočasno spastičnostjo spodnje okončine so lahko prejeli injekcije zdravila Dysport v odmerku 500 enot v prizadeto spodnjo okončino poleg odmerka 1.000 enot v zgornjo okončino. Največji skupni odmerek je tako znašal 1.500 enot. Po ponovnem injiciranju se je učinkovitost zdravila Dysport ohranila do 1 leta.

Spodnja okončina

Učinkovitost in varnost zdravila Dysport pri zdravljenju spastičnosti spodnje okončine so vrednotili v ključni, randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 385 bolnikov s spastičnostjo spodnje okončine po možganski kapi ali poškodbi možganov (255 bolnikov je prejelo zdravilo Dysport, 130 bolnikov pa placebo). Primarni opazovani dogodek je bila ocena po modificirani Ashworthovi lestvici (MAS, "Modified Ashworth Scale") v skočnem sklepu.

Skupni volumen 7,5 ml zdravila Dysport v odmerku 1.000 enot (N=127), zdravila Dysport v odmerku 1.500 enot (N=128) ali placebo (N=128) so porazdelili med mišici *m. gastrocnemius* in *m. soleus* in še vsaj eno drugo mišico na spodnji okončini glede na klinično sliko.

Pri vrednotenju po lestvici MAS v skočnem sklepu z iztegnjenim kolenom (vključene vse plantarne flektorne mišice) so statistično pomembno izboljšanje opazili pri odmerku 1.500 enot. Pri vrednotenju po lestvici MAS v skočnem sklepu z upognjenim kolenom (vključene vse plantarne flektorne mišice razen *m. gastrocnemius*) pa so statistično pomembno izboljšanje opazili tako pri odmerku 1.000 enot kot odmerku 1.500 enot.

Izboljšanje spastičnosti v skočnem sklepu so dokazali tudi s pomočjo lestvice po Tardieu (TS; "Tardieu Scale"), pri čemer so statistično pomembno izboljšanje stopnje spastičnosti opazili tako pri odmerku 1.000 enot kot pri odmerku 1.500 enot. Uporaba obeh odmerkov zdravila Dysport je bila povezana tudi s statistično pomembnim kliničnim izboljšanjem, ovrednotenim z zdravnikovo splošno oceno (PGA; "Physician Global Assessment").

Po dokončanju te študije so 345 bolnikov vključili v odprto podaljšano študijo, v kateri so bolniki v skladu s klinično potrebo ponovno prejeli zdravilo Dysport v odmerku 1.000 enot ali 1.500 enot. Bolniki s sočasno spastičnostjo zgornje okončine so lahko prejeli injekcije zdravila Dysport v odmerku 500 enot v prizadeto zgornjo okončino poleg odmerka 1.000 enot v spodnjo okončino. Največji skupni odmerek je tako znašal 1.500 enot. Izboljšanje parametrov učinkovitosti (MAS, PGA in TS), ki so jih v spodnji okončini opazili po 4 tednih dvojno slepega zdravljenja z zdravilom Dysport, so se pri ponovnem zdravljenju še naprej izboljševali. Pri enkratnem zdravljenju v dvojno slepi študiji niso opazili izboljšanja hitrosti hoje, so pa o tem poročali pri ponovnem zdravljenju.

Dinamični ekvinus noge zaradi spastičnosti pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo, starih dve leti ali starejših

Pri otrocih s cerebralno paralizo z dinamičnim ekvinusom noge zaradi spastičnosti je bila izvedena dvojno slepa s placebom nadzorovana multicentrična študija (Študija Y-55-52120-141). V študijo je bilo vseh skupaj vključenih 235 z botulinskim toksinom predhodno še nezdravljenih ali že zdravljenih bolnikov, z oceno 2 ali večjo po lestvici MAS. Bolniki so prejeli zdravilo Dysport v odmerku 10 enot/kg/nogo, zdravilo Dysport v odmerku 15 enot/kg/nogo ali placebo. Obojestransko je bilo zdravljenih 41 % bolnikov, kjer je skupni odmerek zdravila Dysport znašal 20 enot/kg ali 30 enot/kg. Primarna učinkovitostna spremenljivka je bila povprečna sprememba od izhodišča na lestvici MAS za plantarne flektorne mišice gležnja v 4. tednu. Sekundarne učinkovitostne spremenljivke so bile povprečna PGA in povprečna ocena na lestvici doseganja ciljev (GAS, "Goal Attainment Scaling") v 4. tednu. Bolnike so spremljali najmanj 12 tednov po zdravljenju in do največ 28 tednov. Po zaključku te študije so bolniki lahko vstopili v odprto podaljšano študijo (Študija Y-55-52120-147).

Sprememba od izhodišča na lestvici MAS v 4. in 12. tednu ter PGA in GAS v 4. in 12. tednu (populacija vseh vključenih bolnikov; "ITT Population")

Parameter	Placebo (N=77)	Zdravilo Dysport	
		10 enot/kg/nogo (N=79)	15 enot/kg/nogo (N=79)
Najmanjši kvadrat povprečne spremembe od izhodišča na lestvici MAS za plantarne flektorne mišice gležnja			
4. teden	-0,5	-0,9**	-1,0***
12. teden	-0,5	-0,8*	-1,0***
Najmanjši kvadrat povprečne PGA odziva na zdravljenje			
4. teden	0,7	1,5***	1,5***
12. teden	0,4	0,8*	1,0**
Najmanjši kvadrat povprečne ocene na lestvici GAS [a]			
4. teden	46,2	51,5***	50,9**
12. teden	45,9	52,5***	50,5*
*p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,003; ***p ≤ 0,0006 v primerjavi s placebom [a] Ocena na lestvici GAS meri napredek k ciljem, ki so bili izbrani v izhodišču s seznama dvanajstih kategorij. Pet najpogosteje izbranih ciljev je bilo naslednjih: izboljšanje vzorca hoje (70,2 %), izboljšanje ravnotežja (32,3 %), zmanjšanje pogostnosti padcev (31,1 %), zmanjšanje pogostnosti spotikanja (19,6 %) in izboljšanje vzdržljivosti (17,0 %).			

Opazeno je bilo izboljšanje spastičnosti plantarnih flektornih mišic gležnja, kar je bilo ovrednoteno po lestvici po Tardieu. Stopnja spastičnosti (Y) se je statistično pomembno izboljšala v primerjavi s placebom pri obeh skupinah zdravljenja z zdravilom Dysport, tako v odmerku 10 enot/kg/nogo kot v odmerku 15 enot/kg/nogo, v 4. in v 12. tednu, izboljšanje izteznega kota (Xv3) pa je bilo signifikantno v skupini zdravljenja z zdravilom Dysport v odmerku 10 enot/kg/nogo v 12. tednu, v skupini zdravljenja z zdravilom Dysport v odmerku 15 enot/kg/nogo pa v 4. in v 12. tednu.

V obeh skupinah zdravljenja z zdravilom Dysport, tako v odmerku 10 enot/kg/nogo kot v odmerku 15 enot/kg/nogo, so ugotovili pomembno izboljšanje od izhodišča pri celokupni oceni na opazovalni lestvici hoje (OGS, "Observational Gait Scale") v 4. tednu v primerjavi s placebom. V 4. in 12. tednu je bil statistično pomembno večji tudi delež bolnikov z odzivom na zdravljenje glede na začetni stik noge po lestvici OGS.

Starši so izpolnili za cerebralno paralizo specifičen modul popisa kakovosti življenja otroka. V skupini zdravljenja z zdravilom Dysport v odmerku 10 enot/kg/nogo in v skupini zdravljenja z zdravilom Dysport v odmerku 15 enot/kg/nogo so v primerjavi s placebom v 12. tednu opazili statistično pomembno izboljšanje od izhodišča pri utrujenosti. Na drugih podlestvicah statistično pomembnih izboljšanj niso opazili.

Po zaključku te študije je 216 bolnikov vstopilo v odprto podaljšano študijo (Y-55-52120-147), kjer se je zdravljenje na osnovi klinične potrebe lahko ponovilo. Dovoljeno je bilo injiciranje tako v distalne mišice (*m. gastrocnemius*, *m. soleus* in *m. tibialis posterior*) kot proksimalne mišice (zadnje stegenske mišice in adduktorne mišice kolka), vključno z injiciranjem na več nivojih. Učinkovitost, ki je bila ovrednotena po lestvici MAS in z PGA in GAS, so opazili pri ponavljajočem se zdravljenju do 1 leta.

Fokalna spastičnost zgornjih okončin pri pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo, starih dve leti ali starejših

Učinkovitost in varnost zdravila Dysport pri zdravljenju spastičnosti zgornje okončine pri otrocih so vrednotili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, nadzorovani študiji, v kateri so v izbrani študiji zgornje okončine primerjali uporabo odmerkov 8 enot/kg in 16 enot/kg s kontrolno skupino, ki

je prejela nizek odmerek 2 enoti/kg. V študiji so randomizirali skupno 212 bolnikov s spastičnostjo zgornje okončine zaradi cerebralne paralize (ocena v primarni ciljni mišični skupini (PTMG) po modificirani Ashworthovi lestvici (MAS) ≥ 2), ki se predhodno še niso oziroma so se že zdravili z botulinskim toksinom.

Po začetnem zdravljenju so bolniki lahko prejeli še do 3 nadaljnja zdravljenja z zdravilom Dysport v predvidenih odmerkih, tj. 8 enot/kg ali 16 enot/kg, čeprav se je raziskovalec lahko odločil za večji ali manjši odmerek (vendar pa odmerek ni smel preseči 16 enot/kg).

Skupni odmerek zdravila Dysport so injicirali intramuskularno v prizadete mišice zgornje okončine, ki so vključevale PTMG bodisi, flektorne mišice komolca bodisi flektorne mišice zapestja, pa tudi druge mišice zgornje okončine glede na izraženost bolezni. Na posameznem mestu injiciranja so lahko injicirali največ 0,5 ml, vendar pa je bilo zdravilo v posamezno mišico dovoljeno injicirati na več kot le enem mestu.

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila povprečna sprememba vrednosti po MAS v PTMG v 6. tednu od izhodišča. Sekundarne spremenljivke učinkovitosti so bile povprečna vrednost zdravnikove splošne ocene (PGA) in povprečna ocena na lestvici doseganja ciljev (GAS) v 6. tednu.

Sprememba vrednosti od izhodišča na lestvici MAS v 6. in 16. tednu v PTMG ter vrednosti PGA in vrednost GAS v 6. in 16. tednu – 1. cikel zdravljenja (randomizirana populacija)

	Dysport 2 enoti/kg (N=71)	Dysport 8 enot/kg (N=70)	Dysport 16 enot/kg (N=71)
Ocena na lestvici MAS v PTMG			
6. teden			
Najmanjši kvadrat povprečne spremembe (95 % IZ)	-1,4 (-1,7; -1,2)	-1,9 (-2,1; -1,6)	-2,2 (-2,4; -2,0)
Razlika do odmerka 2 enoti/kg (95 % IZ)		-0,4 (-0,8; -0,1)	-0,8 (-1,1; -0,5)
p-vrednost		0,0093	<0,0001
16. teden			
Najmanjši kvadrat povprečne spremembe (95 % IZ)	-0,9 (-1,2; -0,7)	-1,3 (-1,5; -1,0)	-1,5 (-1,7; -1,2)
Razlika v primerjavi z odmerkom 2 enoti/kg (95 % IZ)		-0,3 (-0,7; 0,0)	-0,8 (-1,1; -0,5)
p-vrednost		0,0573	0,0008
Bolniki z odzivom na lestvici MAS,			
6. teden			
Izboljšanje ≥ 1-stopnjo			
Število oseb (%)	56 (78,9)	61 (87,1)	66 (93,0)
Razmerje obolev v primerjavi z odmerkom 2 enoti/kg (95 % IZ)		1,7 (0,7; 4,2)	4,6 (1,4; 15,4)
p-vrednost		0,2801	0,0132
Izboljšanje ≥ 2-stopnji, n (%)			
Število oseb (%)	32 (45,1)	47 (67,1)	55 (77,5)
Razmerje obolev v primerjavi z odmerkom 2 enoti/kg (95 % IZ)		2,4 (1,2; 4,8)	4,3 (2,0; 9,0)
p-vrednost		0,0129	0,0001
Izboljšanje ≥ 3-stopnje, n (%)			
Število oseb (%)	14 (19,7)	25 (35,7)	35 (49,3)
Razmerje obolev v primerjavi z odmerkom 2 enoti/kg (95 % IZ)		2,3 (1,1; 5,1)	4,2 (1,9; 9,0)
p-vrednost		0,0326	0,0003
Ocena PGA			
6. teden			
Najmanjši kvadrat povprečne vrednosti (95 % IZ)	1,6 (1,4; 1,9)	2,0 (1,7; 2,2)	2,0 (1,7; 2,2)
Razlika do odmerka 2 enoti/kg (95 % IZ)		0,3 (0,0; 0,7)	0,3 (0,0; 0,7)
p-vrednost		0,0445	0,0447
16. teden			
Najmanjši kvadrat povprečne vrednosti (95 % IZ)	1,6 (1,3; 1,8)	1,5 (1,3; 1,8)	1,7 (1,5; 2,0)
Razlika v primerjavi z odmerkom 2 enoti/kg (95 % IZ)		-0,1 (-0,4; 0,3)	0,2 (-0,2; 0,5)
p-vrednost		0,7797	0,3880
Skupna ocena GAS [a]			
6. teden			
Najmanjši kvadrat povprečne vrednosti (95 % IZ)	51,2 (48,8; 53,6)	51,4 (48,9; 53,8)	52,3 (49,8; 54,7)
Razlika do odmerka 2 enoti/kg (95 % IZ)		0,2 (-3,2; 3,5)	1,1 (-2,2; 4,4)
p-vrednost		0,9255	0,5150
16. teden			
Najmanjši kvadrat povprečne vrednosti (95 % IZ)	53,3 (50,6; 56,1)	52,8 (50,1; 55,6)	54,6 (51,8; 57,4)
Razlika v primerjavi z odmerkom 2 enoti/kg (95 % IZ)		-0,5 (-4,3; 3,3)	1,3 (-2,5; 5,0)
p-vrednost		0,7862	0,5039
PTMG: primarna ciljna mišična skupina (flektorne mišice komolca ali flektorne mišice zapestja)			
[a] Štirje najpogostejši izbrani primarni cilji so bili doseg, prijem in sprostitev, uporaba okončine kot pomoč pri stabilizaciji roke in večje vključevanje prizadete roke v vsakodnevne aktivnosti.			

Opazeno je bilo izboljšanje spastičnosti v PTMG, tj. flektornih mišicah komolca in zapestja, kar je bilo ovrednoteno po lestvici po Tardieu.

Kot dosega (Xv3) flektornih mišic komolca se je pri uporabi zdravila Dysport v odmerkih 8 enot/kg in 16 enot/kg v 6. in 16. tednu pomembno izboljšal v primerjavi z uporabo zdravila Dysport v odmerku 2 enoti/kg. Pri uporabi zdravila Dysport v odmerku 16 enot/kg je bila stopnja spastičnosti (Y) v 6. in 16. tednu statistično pomembna, ne pa tudi pri uporabi zdravila Dysport v odmerku 8 enot/kg.

Kot dosega (Xv3) in stopnja spastičnosti (Y) flektornih mišic zapestja sta se pri uporabi zdravila Dysport v odmerku 16 enot/kg v 6. tednu pomembno izboljšala, ne pa tudi v 16. tednu. Uporaba zdravila Dysport v odmerku 8 enot/kg ni imela statistično pomembnega učinka v primerjavi z uporabo zdravila Dysport v odmerku 2 enoti/kg.

Rezultate primarnih in sekundarnih spremenljivk učinkovitosti dodatno podpirajo pozitivni rezultati na za cerebralno paralizo specifičnem modulu popisa kakovosti življenja otroka.

Večina oseb, ki je pri prvem ciklu zdravljenja prejela zdravilo Dysport, je zdravilo zopet prejela 28. teden po prvi aplikaciji zdravila (62,3 % v skupini, ki je zdravilo Dysport prejela v odmerku 8 enot/kg, in 61,4 % v skupini, ki je zdravilo Dysport prejela v odmerku 16 enot/kg), vendar pa pri več kot 24 % oseb iz obeh skupin zdravljenja ponovna aplikacija zdravila ni bila potrebna do 34. tedna.

Urinska inkontinenca zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja

Dve randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični ključni klinični študiji sta bili izvedeni pri bolnikih z urinsko inkontinenco zaradi nevrogene hiperaktivnosti detruzorja. Vsi bolniki so za redno praznjenje mehurja že uporabljali kateterizacijo in so bili neustrezno zdravljeni s peroralno terapijo; bolniki so bili taki, ki pred tem še niso prejeli botulinskega toksina, ali taki, ki so že predhodno prejeli intradetruzorsko zdravljenje. V obeh študijah je bilo skupno 485 bolnikov s poškodbo hrbtenjače (N=341) ali multiplo sklerozo (N=144), ki so bili randomizirani za prejem zdravila Dysport 600 enot (N=162), Dysport 800 enot (N=161) ali placebo (N=162). Zdravljenje je bilo izvedeno cistoskopsko v obliki 30 enakomerno razporejenih intradetruzorskih injekcij, izogibajoč se trigonu. Antibiotike so preventivno začeli jemati vsaj 3 dni pred aplikacijo zdravila Dysport in z njimi nadaljevali še najmanj 3 dni po aplikaciji zdravila Dysport. Po začetnem zdravljenju so bolniki lahko prejeli še nadaljnje zdravljenje z zdravilom Dysport v odmerku 600 enot ali Dysport v odmerku 800 enot, če so bili izpolnjeni kriteriji za ponovitev zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sprememba števila tedenskih epizod urinske inkontinence od izhodišča do 6. tedna. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež bolnikov v 6. tednu brez epizod urinske inkontinence (100 % zmanjšanje), spremembo v volumnu urina na praznjenje od izhodišča do 6. tedna, nabor urodinamskih parametrov (polnilna cistometrija), od bolnika izpolnjen vprašalnik o kakovosti življenja zaradi inkontinence (I-QOL, "incontinence quality of life"; vključuje zmanjšanje omejevalnega vedenja, psihosocialni vpliv in socialno zadrego) in splošen vtis o odzivu na zdravljenje.

Rezultati iz združenih ključnih študij so predstavljeni v spodnji tabeli:

Primarni in sekundarni opazovani dogodki v združenih ključnih študijah (randomizirana populacija)

	Placebo (N=162)	Dysport 600 enot (N=162)	Dysport 800 enot (N=161)
Tedenske epizode urinske inkontinence			
2. teden			
Najmanjši kvadrat povprečne spremembe (SN)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Razlika v primerjavi s placebom (95 % IZ)		-8,6 (-12,2; -4,9)	-10,6 (-14,3; -7,0)
p-vrednost		<0,0001	<0,0001

	Placebo (N=162)	Dysport 600 enot (N=162)	Dysport 800 enot (N=161)
6. teden Najmanjši kvadrat povprečne spremembe (SN) Razlika v primerjavi s placebom (95 % IZ) p-vrednost	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
12. teden Najmanjši kvadrat povprečne spremembe (SN) Razlika v primerjavi s placebom (95 % IZ) p-vrednost	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Brez epizod urinske inkontinence, 6. teden [a] Delež oseb Razmerje obolevnosti v primerjavi s placebom (95 % IZ) p-vrednost	2,9 %	36,1 % 18,9 (6,9; 51,9)	28,8 % 15,5 (5,6; 42,9)
Največja cistometrična kapaciteta (ml), 6. teden [b] Najmanjši kvadrat povprečne spremembe (SN) Razlika v primerjavi s placebom (95 % IZ) p-vrednost	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6) 168,5 (132,4; 204,7)	175,8 (13,7) 179,8 (143,5; 216,1)
Brez nehotenih kontrakcij detruzorja, 6. teden [b] Delež oseb Razmerje obolevnosti v primerjavi s placebom (95 % IZ) p-vrednost	6,6 %	44,0 % 11,9 (5,3; 26,6)	55,0 % 18,6 (8,3; 41,7)
Volumen ob prvi nehoteni kontrakciji detruzorja (ml), 6. teden [b] Najmanjši kvadrat povprečne spremembe (SN) Razlika v primerjavi s placebom (95 % IZ) p-vrednost	12,3 (14,7)	166,4 (14,4) 154,1 (116,0; 192,1)	191,2 (14,6) 178,9 (140,4; 217,5)
Najvišji tlak detruzorja med shranjevanjem urina (cmH₂O), 6. teden [b] Najmanjši kvadrat povprečne spremembe (SN) Razlika v primerjavi s placebom (95 % IZ) p-vrednost	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2) -28,2 (-34,0; -22,3)	-35,4 (2,2) -30,4 (-36,3; -24,5)
I-QOL skupno število točk [c], 6. teden Najmanjši kvadrat povprečne spremembe (SN) Razlika v primerjavi s placebom (95 % IZ) p-vrednost	7,1 (1,8)	22,1 (1,8) 15,0 (10,4; 19,6)	22,2 (1,7) 15,1 (10,5; 19,7)

	Placebo (N=162)	Dysport 600 enot (N=162)	Dysport 800 enot (N=161)
I-QOL = kakovost življenja zaradi inkontinence; SN = standardna napaka			
[a] Delež bolnikov, pri katerih se je število epizod inkontinence v 6. tednu zmanjšalo za vsaj 75 % glede na izhodišče, je bil 62,5 % v skupini z zdravilom Dysport 600 enot in 57,6 % v skupini z zdravilom Dysport 800 enot v primerjavi s 15,0 % v skupini s placebom. Zadevni deleži, ki so dosegli vsaj 50 % zmanjšanje, so bili 73,6 % in 67,6 % v primerjavi s 34,3 %.			
[b] Na podlagi urodinamske populacije (N=447), saj urodinamike, specifične za študijo, niso opravili pri vseh bolnikih: N=148 (placebo), N=153 (zdravilo Dysport 600 enot), N=146 (zdravilo Dysport 800 enot)			
[c] I-QOL skupno število točk se giblje od 0 (največ težav) do 100 (ni težav). Poročana najmanjša pomembna razlika za skupno oceno I-QOL pri populaciji z nevrogeno hiperaktivnostjo detruzorja je 11 točk. Pomembno izboljšanje v primerjavi s placebom je bilo opaženo tudi za vsako posamezno oceno področja (zmanjšanje omejevalnega vedenja, psihosocialni vpliv in socialna zadrega)			

V primerjavi s placebom je bilo v dveh skupinah z zdravilom Dysport opaženo tudi pomembno izboljšanje glede na izhodiščno vrednost volumna urina na praznjenje in urodinamskega parametra compliance detruzorja. Poleg kakovosti življenja, značilne za inkontinenco, ki se je merila z I-QOL, je bolnikov splošen vtis o odzivu na zdravljenje, ki se je meril s 7-točkovno ocenjevalno lestvico (od "zelo boljše" do "zelo slabše"), pokazal bistveno boljši odziv po zdravljenju z zdravilom Dysport v primerjavi s placebom.

Pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti so se bolniki na ponovno zdravljenje z zdravilom Dysport dosledno odzivali; 426 oseb je bilo deležnih vsaj 1 zdravljenja, 217 oseb vsaj 2 zdravljenj in 76 oseb vsaj 3 zdravljenj z zdravilom Dysport. Povprečno zmanjšanje števila tedenskih epizod urinske inkontinence v 6. tednu pri vseh ciklih zdravljenja z zdravilom Dysport je bilo od -21,2 do -22,3 za zdravilo Dysport v odmerku 600 enot in od -21,3 do -23,7 za zdravilo Dysport v odmerku 800 enot.

Mediani čas do ponovnega zdravljenja je bil 39 do 47 tednov po prvem zdravljenju z zdravilom Dysport, pri čemer več kot 40 % preiskovancev do 48. tedna ni bilo ponovno zdravljenih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi močnega učinka, zelo majhnih potrebnih odmerkov, velike molekulske mase spojine in težav pri označevanju toksina za dosego zadovoljivo visoke specifične aktivnosti so farmakokinetične raziskave botulinskega toksina pri živalih otežene.

Raziskave, pri katerih so uporabili z I¹²⁵ označen toksin, so pokazale, da je vezava na receptorje specifična in nasičena ter da je velika gostota receptorjev za toksin tisti dejavnik, ki prispeva k močnemu učinku. Pri vrednotenju odmerka in časa do nastopa odziva pri opicah se je pri majhnih odmerkih odziv pojavil po 2 do 3 dneh, največji učinek pa je bil dosežen 5 do 6 dni po injiciranju. Učinek, ki so ga vrednotili s spremembami položaja očesnih zrkel in spremembami mišične paralize, je trajal od 2 tednov do 8 mesecev. Takšen vzorec je viden tudi pri človeku in ga pripisujejo procesu vezave, internalizacije in spremembam na živčnomišičnem stiku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Intramuskularna uporaba (prečno progaste mišice)

V študiji kronične toksičnosti, izvedene pri podganah, ki so prejemale do 12 enot/žival, niso zasledili dokazov o sistemskih toksičnih učinkih. Študije škodljivih vplivov na razmnoževanje pri brejih podganah in samicah kuncev, ki so dnevno prejemale intramuskularne injekcije toksina *Clostridium botulinum* tipa A v obliki hemaglutininskega kompleksa v odmerkih 79 enot/kg (podgane) in 42 enot/kg (samice kuncev), niso pokazale škodljivih učinkov na zarodek/plod. Pri obeh vrstah so pri večjih odmerkih poročali o hudih toksičnih učinkih za mater, ki so bili povezani z neuspešnim ugnezdenjem zarodka. Toksin *Clostridium botulinum* tipa A v obliki hemaglutininskega kompleksa ni

deloval teratogeno niti pri podganah niti pri samicah kuncev. Pri generaciji podgan F1 niso opazili nobenih učinkov niti pri prenatalnih niti pri postnatalnih študijah. Plodnost samcev in samic se je zmanjšala zaradi slabšega parjenja, kar je bila posledica mišične paralize pri večjih odmerkih. V študiji juvenilne toksičnosti pri podganah, ki so zdravilo prejemale od odstavitve na 21. dan po kotitvi do 13. tedna starosti, kar je primerljivo s starostjo od 2 let pri otrocih do odraslosti (11 aplikacij v 10 tednih, skupni odmerek približno 33 enot/kg), niso ugotovili neželenih učinkov na postnatalno rast (vključno z razvojem skeleta), reprodukcijski, nevrološki in nevrovedenjski razvoj.

V predkliničnih študijah so bili vplivi na razmnoževanje, vplivi na juvenilne organizme in učinki kronične toksičnosti povezani z mehanizmom delovanja toksina *Clostridium botulinum* tipa A v obliki hemaglutininskega kompleksa in omejeni na mišice, v katere je bil toksin injiciran.

Po aplikaciji toksina *Clostridium botulinum* tipa A v obliki hemaglutininskega kompleksa na oko kuncev niso poročali o draženju očesa.

Intradetrusorska uporaba

V študijah toksičnosti enkratnega odmerka na podganah in opicah niso odkrili sledi toksina *Clostridium botulinum* tipa A v mehurju pri nobenem izmed testiranih odmerkov. Pri odmerkih nad ravnjo brez opaženega škodljivega učinka (NOAEL, "No Observed Adverse Effect Level"), ki je pri podganah 67 enot/kg in pri opicah 40 enot/kg, so pri obeh vrstah poročali o izgubi telesne mase, zmanjšani aktivnosti in znakih dihalne stiske. Ti znaki kažejo na sistemsko toksičnost, ki so jo opazili tudi v nekliničnih študijah, izvedenih za oceno varnosti toksina *Clostridium botulinum* tipa A v prečno progastih mišicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin
laktoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Študije kompatibilnosti so bile izvedene le z zdravili, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila po pripravi raztopine sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Pripravljene raztopine se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Neodprte vialo zdravila Dysport se lahko uporabljajo po enkratni izpostavljenosti temperaturi do 25 °C za največ 72 ur, nato pa je treba neodprto vialo shraniti v hladilniku (2 °C - 8 °C) do izteka roka uporabnosti.

Zdravilo Dysport morate shranjevati v hladilniku ustanove, kjer se bo zdravilo uporabilo. Zdravila se ne sme dajati v hrambo bolniku.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Dysport je na voljo v 3-ml viali iz stekla tipa I (Ph. Eur.), ki je zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijastim obročkom ter pokrita z dvižno polipropilensko zaporko ("flip-off" zaporka).

Velikost pakiranja: 1 viala v škatli
2 viali v škatli

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Neposredno pred pripravo raztopine za injiciranje morate gumijasti zamašek vial razkužiti z etanolom. Pri pripravi raztopine za injiciranje morate uporabiti sterilno injekcijsko iglo velikosti 23 ali 25.

Prašku, ki je bele barve, morate dodati ustrezen volumen 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Vsebnost enot botulinskega toksina tipa A v enem mililitru tako pripravljene Dysport raztopine za injiciranje je odvisna od uporabljenega volumna 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Po rekonstituciji z 1 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje en mililiter pripravljene brezbarvne raztopine za injiciranje vsebuje 500 enot botulinskega toksina tipa A. Po rekonstituciji z 2,5 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje en mililiter pripravljene brezbarvne raztopine za injiciranje vsebuje 200 enot botulinskega toksina tipa A.

Neuporabljeno Dysport raztopino za injiciranje, ki ostane v viali ali injekcijski brizgi, morate takoj po injiciranju inaktivirati z razredčeno raztopino hipoklorove kisline (1 % prostega klora). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Ravnanje z zdravilom v primeru razlitja

Botulinski toksin je zelo občutljiv na toploto in nekatere kemične spojine.

Ravnanje v primeru razsutja praška ali razlitja pripravljene raztopine:

- V primeru razsutja praška morate prašek obrisati s krpo iz vpojnega materiala, prepojeno z raztopino natrijevega hipoklorita.
- V primeru razlitja pripravljene raztopine morate raztopino obrisati s suho krpo iz vpojnega materiala.

Kontaminirano površino morate očistiti s krpo iz vpojnega materiala, prepojeno z natrijevim hipokloritom, in nato osušiti do suhega.

Če se viala razbije, ravnajte, kot je navedeno zgoraj. Delce stekla previdno poberte in ostanke zdravila obrišite. Pazite, da se pri tem ne urežete.

Če zdravilo pride v stik s kožo, kožo najprej sperite z natrijevim hipokloritom, nato pa še z velikimi količinami vode.

Če zdravilo pride v stik z očmi, prizadeto oko sperite z velikimi količinami vode ali raztopino, namenjeno za izpiranje oči.

Če se oseba med rokovanjem z zdravilom poškoduje (ureznina ali samoinjiciranje), ravnajte, kot je navedeno zgoraj, in glede na velikost injiciranega odmerka uvedite ustrezne zdravniške ukrepe.

Uporabljene injekcijske igle, brizge in vial (preostalo vsebino morate inaktivirati z natrijevim hipokloritom in je nato ne smete izprazniti) morate zavreči v ustrezn vesebnik, namenjen za sežig.

Kontaminirani material (vpojne krpe, rokavice, ostanke razbitih vial) morate zavreči v vreče, namenjene za sežig.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IPSEN PHARMA
70 rue Balard
75015 Pariz
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/00520/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.10.2002
Datum zadnjega podaljšanja: 10.12.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.12.2025