

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Dysport®

Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex

Диспорт

**Комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum*
тип А**

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dysport

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

На флакон

Лекарствено вещество:

Комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum* тип А
Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex

500 U*

* Една единица (U) = 1·LD₅₀ (количеството токсин, приложен интраперитонеално на бели мишки и предизвикващ смърт на 50 на сто от опитните животни). Тази единица се отнася единствено за Dysport и не е същата за други лекарствени продукти, съдържащи ботулинов токсин.

Помощни вещества: виж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

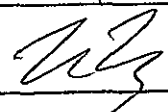
Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Dysport се използва за лечение в следните случаи:

- Като допълнение към физиотерапия за намаляване спастичността на горен крайник след мозъчен инсулт при възрастни, където снижаването на спастичността се очаква да доведе до значително подобрение на пациента.
- Динамична деформация тип еквинос на стъпалото при амбулаторно болни с детска церебрална парализа на две или повече години само в специализирани болнични центрове със съответно обучен персонал.
- Спастичен тортиколис при възрастни
- Блефароспазм при възрастни
- Лицев хемиспазм при възрастни.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 9634/25.06.04г.	
Др. № 7/17.08.2004г.	
СКОМЕВМ-В	



Няма наблюдение върху безопасността и ефективността на Dysport при лечение на спастичност на горен крайник след мозъчен инсулт, спастичен тортиколис, блефароспазъм или спастичен хемиспазъм при деца.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Спазъм на ръката при възрастни след мозъчен инсулт:

Дозировка

Препоръчителната доза е 1000 единици, разпределени между следните пет мускула: m. flexor digitorum profundus (FDP), m. flexor digitorum superficialis (FDS), m. flexor carpi ulnaris (FCU), m. flexor carpi radialis (FCR), и m. biceps brachii (BB). Местата на приложение трябва да са избрани от стандартните места за локализация при електромиография, въпреки че точното място за инжектиране ще се определи чрез палпация. Всички мускули с изключение на m. biceps brachii ще се инжектират на едно място като m. biceps brachii ще се инжектира на две места. Препоръчителното разпределение на дозата е както следва:

	BB (единици)	FDP (единици)	FDS (единици)	FCU (единици)	FCR (единици)	Крайна доза (единици)
Dysport	300-400	150	150-250	150	150	1000

Началната доза трябва да се намали, ако има данни, които да предполагат, че тази доза може да доведе до прекомерна слабост на прицелните мускули, такива като при пациенти, чиито избрани мускули са малки, където m. biceps brachii не трябва да се инжектира, или при пациенти, на които се налагат много инжекции. Клинично подобрение може да се очаква до две седмици след инжектирането. Инжекциите могат да се повтарят приблизително на всеки 16 седмици, или както е необходимо за поддържане на отговора, но не по-често от на всеки 8 седмици.

Начин на приложение

Откритата централна част на гумената запушалка трябва да се почисти с алкохол непосредствено преди пробиването ѝ. Трябва да се използва стерилна игла номер 23 или номер 25.

Dysport се смесва с 1,0 ml разтвор за инжекции на натриев хлорид 9 g/l за да се получи разтвор, съдържащ 500 единици на 1 ml Dysport. Dysport се прилага интрамускулно в петте мускула, описани по горе, когато се лекува спастичност на горния крайник.

Спастичност при детска церебрална парализа:

Дозировка

Началната препоръчителна доза е 20 единици на kg тегло като дозата се разпределя между двата прасеца. Ако е засегнат само единия прасец, трябва да се приложи доза от 10 единици/kg тегло.



Трябва да се обмисли дали да се намали тази начална доза, ако има признаци които да предполагат, че тя може да доведе до прекомерна слабост на набелязаните мускули, такава като при пациенти, чиито набелязани мускули са малки или пациенти, които се нуждаят от съпътстващо инжектиране на други мускулни групи. След оценка на отговора от първоначалната доза последващото лечение може да се извърши с доза между 10 единици/kg и 30 единици/kg, разделена по равно на двата крака.

Максималната въведена доза не трябва да надвишава 1000 единици на пациент.

Приложението трябва да е насочено предимно към *m. gastrocnemius*, въпреки че инжектиране на *m. soleus* и инжектиране на *m. tibialis posterior* също трябва да се имат в предвид.

Използването на електромиография (ЕМГ) не е рутинна клинична практика, но може да помогне при идентифицирането на най-активните мускули.

Клинично подобрене може да се очаква до две седмици след инжектирането. Инжекциите могат да се повтарят приблизително на всеки 16 седмици, или както е необходимо за поддържане на отговора, но не по-често от на всеки 8 седмици.

Начин на приложение

Откритата централна част на гумената запушалка трябва да се почисти с алкохол непосредствено преди пробиването ѝ. Трябва да се използва стерилна игла номер 23 или номер 25.

При лечение на деца със спастичност при детска церебрална парализа Dysport се смесва с 1,0 ml разтвор за инжекции на натриев хлорид 9 g/l за да се получи разтвор, съдържащ 500 единици на 1 ml Dysport. Въвежда се интрамускулно в мускулите на прасеца когато се лекува спастичност.

Спастичен тортиколис:

Дозировка

Възрастни и хора в напреднала възраст:

Препоръчителните дози, прилагани при тортиколис са приложими за възрастни от всички възрасти при условие, че те са с нормално тегло и няма данни за намалена мускулна маса на врата. По-ниска доза е подходяща, ако пациентът е с подчертано ниско тегло или при хора в напреднала възраст, където мускулната маса е намалена.

Първоначалната препоръчителна доза за лечението на спастичен тортиколис е 500 единици на пациент, приложена като разделена доза и въведена в двата или в трите най активни мускули на врата.

При ротационен тортиколис 500 единици се разпределят чрез въвеждане на 350 единици в *m. splenius capitis*, хомолатерално на посоката на въртене на глава/шия и 150 единици в *m. sterno mastoideus*, контралатерално на страната на ротация.

При латероколис 500-те единици се разпределят чрез въвеждане на 350 единици в хомолатералния *m. splenius capitis* и 150 единици в хомолатералния *m. sternomastoideus*. В случаите, свързани с повдигане на рамото, хомолатералният *m. trapezius* или *m. levator scapulae* могат също да се нуждаят от лечение в зависимост от видимата хипертрофия на мускула или от електромиографските (ЕМА) находки. При необходимост от инжектиране дозата от 500 единици се разпределя между 3



мускула както следва: 300 единици в m. splenium capitis, 100 единици в m. sternomastoideum и 100 единици на третия мускул.

При ретроколис 500-те единици се разпределят чрез въвеждане на 250 единици във всеки m. splenium capitis. Това може да се последва от двустранно инжектиране на m. trapezius (до 250 единици на всеки мускул) след 6 седмици, ако няма достатъчен отговор. Билатерални инжекции на m. splenius capiti могат да увеличат риска от мускулна слабост на шията.

Всички други форми на тортиколис зависят изключително от знанията на лекаря и ЕМА находката за откриване и лечение на най-активните мускули. ЕМА трябва да се използва диагностично за всички комплексни форми на тортиколис, за преценка след неуспешна инжекция при не комплексни случаи, за поставяне на инжекции на мускули, които са разположени дълбоко или при пациенти със свръх тегло и с трудно палпируеми мускули на шията.

При следващо въвеждане, дозите могат да се пригледат в зависимост от клиничния ефект и наблюдаваните нежелани лекарствени реакции. Препоръчителни са дози от 250 до 1000 единици, въпреки че по-високите дози могат да се придружават от увеличение на нежеланите странични действия, особено дисфагия. Дози над 1000 единици не се препоръчват.

Намаляването на симптомите на тортиколис може да се очаква в рамките на една седмица след инжектирането. Инжекциите трябва да се повтарят приблизително на всеки 8 до 12 седмици или когато е необходимо за предпазване от рецидивна поява на симптоми.

Деца: Безопасността и ефикасността на Dysport при лечението на спастичен тортиколис при деца не е доказана.

Начин на приложение

Откритата централна част на гумената запушалка трябва да се почисти с алкохол непосредствено преди пробиването ѝ. Трябва да се използва стерилна игла номер 23 или 25.

При лечение на спастичен тортиколис Dysport се смесва с 1,0 ml разтвор за инжекции на натриев хлорид 9 g/l за да се получи разтвор, съдържащ 500 единици на 1 ml Dysport. При лечение на спастичен тортиколис Dysport се въвежда интрамускулно, както е описано по горе.

Блефароспазъм и лицев хемиспазъм:

Дозировка

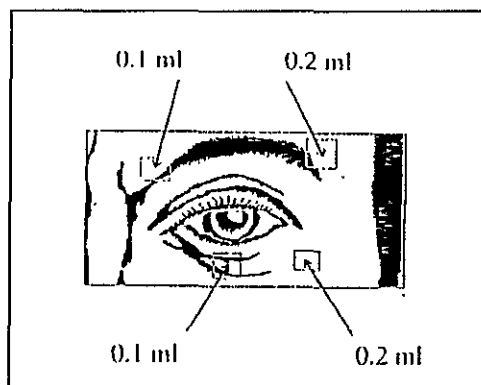
Възрастни и стари хора:

При лечението на двустранен блефароспазъм се препоръчва начална доза от 120 единици на око.

Инжектирането по 0,1 ml (20 единици) трябва да се извършва медиално и по 0,2 ml (40 единици) - латерално в областта на връзката между пресепталната и орбиталната част на горния и долния орбикуларни мускули на всяко око.

При инжектиране в горния клепач, иглата трябва да е насочена далече от централната му част за да се избегне мускула леватор. Приложената диаграма ще ви помогне при поставянето на тези инжекции. Облекчение на симптомите може да се очаква в рамките на два до четири дни с максимален ефект до две седмици.





Инжекциите трябва да се повторят приблизително на всеки осем седмици или когато е необходимо за предпазване от нова поява на симптомите. При такива последващи апликации може да се наложи да се намалят дозите до 80 единици на око: 0,1 ml (20 единици) - медиално и 0,1 ml (20 единици) - латерално над и под всяко око по начина, описан по горе. Дозировката може още да се намали до 60 единици на око като се избягва прилагането на лекарството медиално на долния клепач.

При случаи на едностранен блефароспазъм инжекциите трябва да се ограничат върху засегнатото око. Пациенти с лицеви хемиспазъм трябва да се лекуват както при едностранен блефароспазъм. Препоръчителните дози се прилагат при възрастни пациенти на всякаква възраст, включително и хора в напреднала възраст.

Деца: Безопасността и ефикасността на Dysport при лечението на блефароспазъм и лицеви хемиспазъм при деца не е доказана.

Начин на приложение

Откритата централна част на гумената запушалка трябва да се почисти с алкохол непосредствено преди пробиването ѝ. Трябва да се използва стерилна игла номер 23 или 25.

При лечение на блефароспазъм и лицеви хемиспазъм Dysport се смесва с 2,5 ml разтвор за инжекции на натриев хлорид 9 g/l за да се получи разтвор, съдържащ 200 единици на 1 ml Dysport. Прилага се подкожно - медиално и латерално в областта на връзката между пресепталната и орбиталната част на горния и долния орбикуларни мускули на очите.

4.3 Противопоказания

Dysport е противопоказан при бременност.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

При лечението на спастичен тортиколис, детска церебрална парализа и постинсультна спастичност при възрастни, Dysport се прилага



заведение само от специалист, който има опит при диагностиката и лечението на тези състояния и е обучен върху прилагането на Dysport.

Фирмата притежател на разрешението за употреба (Beaufour Ipsen International), подпомага и организира обучението за прилагане на Dysport. При блефароспазъм и лицев хемиспазъм лечението може да се извърши, както в медицинско заведение, така и в лекарски кабинет от обучен специалист.

Трябва да се направи внимателна преценка при пациенти, които са имали алергична реакция при предишно прилагане на Dysport. Рискът от нова алергична реакция трябва да се вземе в предвид при оценка на ползата от лечението.

Dysport трябва да се използва с повишено внимание и под строго наблюдение при пациенти със субклинични или клинични прояви на изразени нарушения в невромускулната трансмисия. Такива пациенти могат да имат повишена чувствителност към препарати като Dysport, които могат да доведат до изразена мускулна слабост.

Няма съобщения за поява на имуен отговор след локално въвеждане на комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum* тип А в препоръчаните дози при лечение на блефароспазъм и лицев хемиспазъм.

Образуване на антитела срещу ботулиновия токсин след лечение с Dysport е наблюдаван при малък брой пациенти с тортиколис и при един пациент с детска церебрална парализа. Клинично това може да се установи чрез изразено влошаване в отговора на лечението или от необходимостта от повишаване на дозите.

Този препарат съдържа малко количество човешки албумин. Рискът от предаване на вирусна инфекция не може да се изключи напълно при употреба на човешка кръв или кръвни продукти.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Няма данни за взаимодействия от клинично значение.

4.6 Бременност и кърмене

Проучвания върху тератогенността и репродуктивността не са проведени с Dysport. Не е доказано безопасното му използване при бременни и кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Спаستичност на ръката при възрастни след мозъчен инсулт

Мускулна слабост е най-често съобщаваното нежелано странично действие при клинични изследвания и в публикации в литературата за тази група пациенти. В двете основни изследвания, проведени с Dysport при пациенти със спастичност на ръката след мозъчен инсулт най-често срещаните странични реакции са инфекции (8,2%), грипоподобен синдром (6,1), сухота в устата, миастения, болка, запек, диария, фарингит и сънливост (всичките със честота от 4,1%). Повечето от случаите преминават в рамките на 2 седмици.



Съобщава се за дисфагия при дози, надвишаващи 2700 единици, приложени като единична доза или като разделена доза през 12 седмици. Не се съобщава за случаи при основните проучвания.

Спастичност при детска церебрална парализа

Честотата на нежеланите реакции е установена от три проспективни проучвания, включващи 142 пациенти, лекувани с Dysport и 75 пациенти, лекувани с плацебо.

Нежелани реакции след лечение със Dysport с честота по-голяма от 5% са: болки в крака (8%), фарингит (8%), случайни наранявания (7%), бронхит (6%) и температура (6%). Тези с честота от 1% до 5% са: вирусна инфекция (5%), инфекция (4%), ринит (4%), гърчове (4%), инфекции на горните дихателни пътища (4%), астения (3%), астма (3%), кашлица (3%), повръщане (3%), настинка (2%), диария (2%), уринарна инконтиненция (2%), нарушение на походката (1%), гастроентерит (1%), ларингит (1%) и сомноленция (1%).

Честотата на много от тези странични реакции (фарингит, бронхит, температура, вирусна инфекция, ринит, възпаление на горните дихателни пътища, кашлица, повръщане, настинка) е сходна с тази при пациентите лекувани с плацебо и вероятно говори за характерния спектър от заболявания при деца. Също така честотата на гърчовете е идентична с тази при болни, лекувани с плацебо и отразява най-честите съпътстващи проблеми, свързани с церебрална парализа.

Честотата на случайните наранявания (падания), отразява основната разлика при пациенти, лекувани с плацебо (1%) и най-вероятно се дължи на изразена слабост на лекуваните мускули и/или локалното разпространение на Dysport към други мускули, свързани с ходенето и баланса. Съобщаваната ненормална походка може също да се дължи на този ефект. Друг локален страничен ефект е болка в крака; предимно болка в прасеца. Тази болка се различава от болката, причинена от самоато инжектиране, тя се наблюдава при 5% от болните, лекувани с плацебо. Астения и уринарна инконтиненция се свързват с по-високите дози Dysport (20-30 U/kg) и може би са резултат от системното разпространение на токсина.

Спастичен тортиколис

Нежеланите лекарствени реакции могат да се появят главно от дълбоко поставени или неточно поставени инжекции с Dysport, които временно парализират други, намиращи се в близост мускулни групи. Инжекциите се свързват с усещане за парене, което може да продължи от 1 до 2 минути след поставяне на инжекцията.

При пациенти, лекувани за тортиколис най-често срещаното странично действие е дисфагия. При двойно сляпо проучване с плацебо честотата на дисфагия е 29% след лечение с 500 единици Dysport и 10% в групата с плацебо. Вероятно това се свързва с дозировката и най-често възниква след инжекция в *m. sternomastoideus*. Препоръчва се течна диета до преминаване на симптомите. При тези пациенти, които са засегнати силно, ларингоскопски изследвания са показали натрупване на слюнка. Рядко се наблюдава аспирация, която може да причини потенциално безпокойство при пациентите със вече съществуващи дихателни проблеми. Порядко съобщаваните странични реакции включват слабост на шийните мускули, сухота в устата и промяна на гласа.

Понякога се съобщава за по-генерализирана мускулна слабост и зрителни нарушения (включително диплопия и неясно виждане). В редки случаи са наблюдавани затруднения в дишането, дължащо се на високи дози. Тези странични действия се очаква да отзвучат за период от 2 до 3 седмици.



Понякога се наблюдават алергични реакции като кожни обриви и грипоподобни симптоми.

Блефароспазъм и лицев хемиспазъм

Нежелани лекарствени реакции могат да възникнат при дълбоко мускулно приложение или неправилно поставена инжекция с Dysport, които причиняват временна парализа на други мускулни групи, които са в близост. Те могат да възникнат и от обостряне на предхождащо заболяване на клепачите или от неправилна корекция на очната аномалия. Птозата е най-честият нежелан ефект. Малък брой пациенти могат да получат диплопия или симптоми от разпространението на паралитичния ефект към средната група лицеви мускули. Тези странични ефекти се очаква да отзвучат за период от две до четири седмици. Затрудненото мигане може да причини макар и рядко кератит и сухота в окото, което се коригира с използването на изкуствени сълзи. Могат да възникнат леки наранявания и оток на клепачите, но са краткотрайни и отзвучават бързо. При предозиране на лекарството се съобщава за обратима външна офталмоплегия. На мястото на инжектиране може да възникне парене, което преминава 1-2 минути след поставяне на инжекцията.

Понякога се наблюдават алергични реакции като кожни обриви и грипоподобни симптоми.

4.9 Предозиране

Високите дози могат да предизвикат далечни и обширни невромускулни парализи. При засягане на дихателните мускули от много високи дози може да се наложи изкуствено дишане. Няма специфичен антидот. Не се очаква съществен ефект от прилагането на антитоксин. Препоръчва се поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Комплексът токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum* тип А блокира периферната холинергична трансмисия на невромускулните свързвания чрез пресинаптично въздействие върху участъците проксимално на отделянето на ацетилхолин. Токсинът действа върху нервните окончания за потискане на тези прояви, които се провокират от Ca^{2+} , което е най-силно изразено при освобождаването на трансмитер. Той не засяга пост ганглионерна холинергична трансмисия или постганглионарна симпатикова трансмисия.

Действието на токсина включва първоначално бързо и авидно свързване с пресинаптичната нервна мембрана. След това токсинът се разпространява, пресича пресинаптичната мембрана, но не предизвиква поява на парализа. Накрая токсинът потиска отделянето на ацетилхолин чрез нарушаване на Ca^{2+} зависимите механизми на отделяне на ацетилхолин, при което намалява потенциала на крайните окончания и предизвиква парализа.

Възстановяването на провеждането на импулса настъпва постепенно с възникването на нови нервни окончания и с осъществяването на контакт с пост синаптичното моторно крайно окончание (плочка), което продължава 6-8 седмици при експериментални животни.



5.2 Фармакокинетични свойства

Провеждането на фармакокинетични изследвания при животни с ботулинов токсин създава проблеми поради високата му активност, малките дози които се използват, високото молекулно тегло на веществото и трудността, свързана с маркиране на токсина за получаване на достатъчно висока специфична активност.

Изследвания, проведени с използването на маркиран с I¹²⁵ токсин са показали, че свързването на рецепторите, които се насищат е специфично и плътността на токсиновите рецептори е допринасящ фактор за високият потенциал на действие. Проучване върху ефекта на дозата и времето на отговор при маймуни е показал, че при ниските дози пиковият ефект се забавя с 2 до 3 дни и се наблюдава на 5-6-ия ден след инжектирането. Продължителността на действие, измерено чрез промяна на симетрията на очните ябълки и парализа на очните мускули варира между 2 седмици и 8 месеца. Подобни промени са наблюдавани и при хора и са характерно свойство на процеса на свързване, разпространение и промени на ниво невромускулна връзка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Човешки серумен албумин	0,625 µg
Лактоза	2,5 mg
Вода за инжекции	до 0,25 ml

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на неразтворения продукт е 15 месеца при температура от 2 °C до 8 °C.

Срокът на годност на разтворения продукт е 8 часа при температура от 2 °C до 8 °C, при условие, че разтварянето е извършено при контролирани асептични условия. Тъй като продуктът не съдържа антиминобен агент, от микробиологична гледна точка се препоръчва продуктът да се използва веднага след разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони трябва да се съхраняват при температура от 2 °C до 8 °C в хладилник в болницата или лекарския кабинет, където ще се поставят инжекциите и не трябва да се дават на пациента за съхранение.

Разтвореният продукт може да се съхранява в хладилник при температура от 2 °C до 8 °C до 8 часа преди употреба, при условие, че разтварянето е извършено при контролирани асептични условия. Dysport не трябва да се замразява.

6.5 Данни за опаковката



Стъклен флакон тип 1 с обем 3 ml с халогенбутилова запушалка (Ph. Eur.) с алуминиева обкатка с централен отвор и капаче.
Флаконите се опаковат по 1 брой в картонена кутия и по 2 броя в пластмасова кутия.

6.6 Препоръки при употреба

Dysport представлява бял лиофилизиран прах, които се разтваря с разтвор за инжекции на натриев хлорид 9 g/l с леко въртливо движение до получаване на бистър, безцветен разтвор.

Веднага след лечение на пациента всякакви остатъци на Dysport, които могат да бъдат или във флакона или в спринцовката трябва да се инактивират чрез разреден хипохлориден разтвор (1% съдържание на хлор). След това всички остатъци трябва да се изхвърлят, спазвайки стандартната болнична процедура. Разлят Dysport се избърсва с попиващ плат, напоен с разреден хипохлориден разтвор.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Beaufour Ipsen International, 37 rue Spontini, 75116 Paris, Франция

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

декември 2003 г.

