

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

ДИСПОРТ 500U

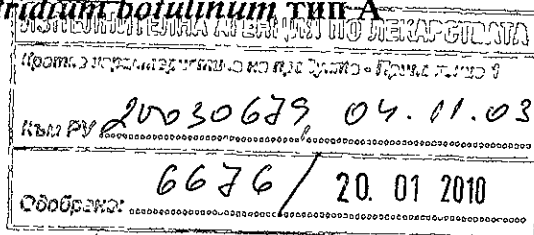
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Диспорт 500U, прах за инжекционен разтвор Комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum* тип А

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диспорт 500 U, прах за инжекционен разтвор,
Комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum* тип А

Dysport® 500U, powder for solution for injection,
Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество:

	На флакон
Комплекс токсин-хемаглутинин от <i>Clostridium botulinum</i> тип А	500 U*
<i>Clostridium botulinum</i> type A toxin-haemagglutinin complex.	500 U*

* Една единица (U) се дефинира като средната на интраперитонеалната летална доза при мишки.

1 ng е еквивалентен на 40 единици.

Помощни вещества: За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Диспорт 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.
- Аксиларна хиперхидроза при възрастни

4.2 Дозировка и начин на приложение



За пациенти на възраст над 15 години. Изключение само за деца с церебрална парализа.

Единиците на Диспорт са специфични за този лекарствен продукт и не са взаимнозаменяеми с единици от други лекарствени продукти, съдържащи ботулинов токсин.

Спазъм на ръката при възрастни след мозъчен инсулт:

Дозировка

Максималната доза, която може да се приложи не трябва да надвишава 1500 единици. 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 трябва да се определи чрез палпация. Всички мускули с изключение на m. biceps brachii да се инжектират на едно място, докато мускул. biceps brachii да 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)
Диспорт	300-400	150	150-250	150	150	1000

Началната доза трябва да се намали, ако има показания, които да предполагат, че тази доза може да доведе до прекомерна слабост на прицелните мускули, а също така и при пациенти, чиито избрани мускули са малки или слаби (в този случай m. biceps brachii не трябва да се инжектира), или също при пациенти, на които са предписани много приложения. Клинично подобрене може да се очаква до две седмици след инжектирането. Инжекциите могат да се повтарят средно на всеки 16 седмици, или според нуждите за за поддържане на отговора, но не по-често от един път на всеки 12 седмици.

Деца:

Безопасността и ефикасността на Диспорт при лечението на спастичност на горен крайник след мозъчен инсулт при деца не са доказани.

Начин на приложение

Диспорт се разтваря с 1,0 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9 %) за да се получи разтвор, съдържащ 500 единици за 1 ml Диспорт. Диспорт 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/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, както е 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 поравно 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 предвид.

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

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 един път на всеки 12 седмици.

Начин на приложение

При лечение на деца със спастичност при детска церебрална парализа Диспорт се разтваря с 1,0 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид(0,9%), за да се получи разтвор, съдържащ 500 единици в 1 ml Диспорт. Въвежда се интрамускулно в мускулите на прасеца, когато се лекува спастичност.

Спастичен тортиколис:

Дозировка

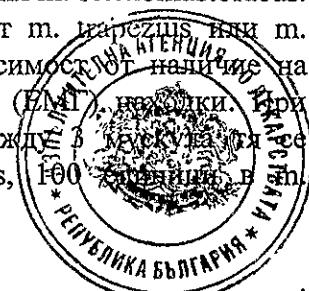
Възрастни и хора в напреднала възраст:

Максималната доза, която може да се приложи не трябва да надвишава 1000 единици. 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, която се разделя и въвежда разпределена 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*, ипсилатерално на посоката на въртене на глава/шия и 150 единици в *m. sternomastoideus*, контралатерално на посоката на ротация.

При латероколис 500-те единици се разпределят чрез въвеждане на 350 единици в хомолатералния *m. splenius capitis* и 150 единици в ипсилатералния *m. sternomastoideus*. В случаите, свързани с повдигане на рамото, ипсилатералният *m. trapezius* или *m. levator scapulae* могат също да се нуждаят от лечение в зависимост от наличието на видима хипертрофия на мускула или от електромиографските (ЕМГ) резултати. При необходимост от инжектиране на дозата от 500 единици между в шията тя се разпределя както следва: 300 единици в *m. splenium capitis*, 100 единици в *m. sternomastoideus* 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. splenium capitis* могат да увеличат риска от мускулна слабост на шията.

Всички други форми на тортиколис зависят изключително от знанията на лекаря и ЕМГ находката за откриване и лечение на най-активните мускули. ЕМГ трябва да се използва диагностично за: всички комплексни форми на тортиколис; за преоценка след неуспешно инжектиране при некомплексни случаи; за определяне мястото на инжектиране при дълбоко разположени мускули или при пациенти със свръхтегло и с трудно палпируеми мускули на шията.

При следващо въвеждане, дозите могат да се пригледят 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 реакции, 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 веднъж на всеки 12 седмици или когато е необходимо за предпазване от рецидивна поява на симптоми.

Деца: Безопасността и ефикасността на Диспорт при лечението на спастичен тортиколис при деца не са доказани.

Начин на приложение

При лечение на спастичен тортиколис Диспорт се разтваря с 1,0 ml разтвор за инжекции на натриев хлорид В.Р. (0,9%), за да се получи разтвор, съдържащ 500 единици на 1 ml Диспорт. При лечение на спастичен тортиколис Диспорт се въвежда интрамускулно, както е описано по горе.

Блефароспазм и лицев хемиспазм:

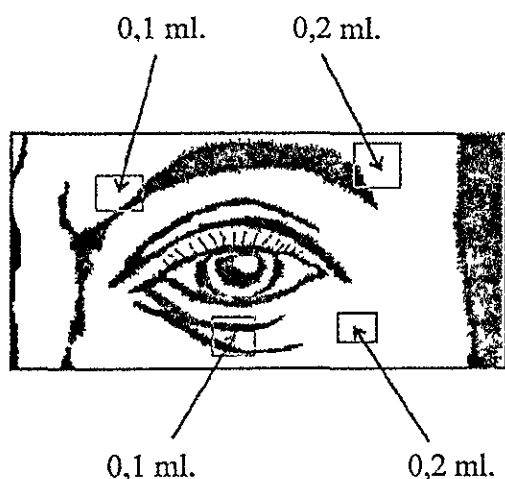
Дозировка

Възрастни и стари хора:

При лечението на двустранен блефароспазм 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 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 *m. levator palpebrae*. 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 повтарят приблизително на всеки 12 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 лицева 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 Диспорт при лечението на блефароспазъм и лицева хемиспазъм при деца не са доказани.

Начин на приложение

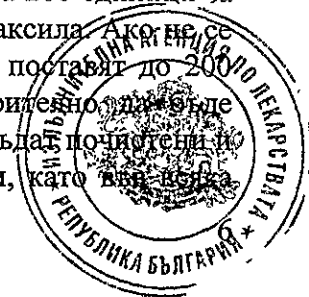
При лечение на блефароспазъм и лицева хемиспазъм Диспорт се разтваря с 2,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%), за да се получи разтвор, съдържащ 200 единици на 1 ml Диспорт. Прилага се подкожно - медиално и латерално в областта на връзката между пресепталната и орбиталната част на горния и долния орбикуларни мускули на очите.

Аксиларна хиперхидроза.

Дозировка

Възрастни и хора в напреднала възраст:

Максималната доза, която може да се приложи не трябва да надвишава 200 единици за всяка аксила. Препоръчителната начална доза е 100 единици за всяка аксила. Ако не се достигне желаните ефект, могат чрез последващо инжектиране да се поставят до 200 единици за всяка аксила. Зоната за инжектиране трябва предварително да бъде определена като се използва йод-скорбелен тест. Аксилите трябва да бъдат почиствени и дезинфектирани. Интрадермалните инжекции се поставят в 10 точки, като във всяка



една се инжектират по 10 единици Диспорт, общо 100 единици за аксила. (*Разстоянието между две точки на инжектиране не трябва да е по-голямо от 2,5 см., тъй като радиалната дифузия от една точка е приблизително 1,5–2,0 см.*) Максималният ефект се наблюдава в рамките на две седмици след инжектирането. В голямата част от случаите препоръчителната доза (100U) е достатъчна да предизвика супресия на потната секреция приблизително за 48 седмици. Определянето на времето за следващото инжектиране трябва да бъде строго индивидуално за всеки пациент, и се прави на базата на времето за възстановяване на потната секреция преди третирането. Не трябва да се прави инжектиране по-често от веднъж на 12 седмици. Има данни за кумулативен ефект при многократно прилагане, затова периода за всяко третиране се определя индивидуално за отделния пациент.

Деца:

Безопасността и ефикасността на Диспорт при лечение на аксиларна хиперхидроза при деца не са доказани.

Начин на приложение

При лечение на аксиларна хиперхидроза Диспорт се разтваря в 2,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%), при което се получава разтвор, съдържащ 200 единици Диспорт в 1 ml. Инжектира се интрадермално на 10 предварително определени места за всяка аксила.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност (алергични реакции) към активното вещество или някои от помощните вещества.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Нежеланите реакции, които се появяват като резултат от разпределението на токсина от мястото на приложение до всички тъкани са описани подробно в раздел 4.8.

Пациентите лекувани с терапевтични дози могат да проявят значителна мускулна слабост. Рискът от появата на нежеланите реакции може да бъде намален, чрез инжектирането на по ниски дози и като се съблюдават строго препоръчаните в тази характеристика условия.

Лекуващият лекар трябва да има опит в диагностицирането на състоянието и приложението на ботулинов токсин.

Лекуващия лекар трябва да е добре запознат с анатомията на орбитата и нервно-мускулния апарат, както и с всички възможни промени, настъпили вследствие на оперативни интервенции или електромиографско лечение?

При подготовката на инжекционния разтвор трябва добре да се познава токсичността на веществото и възможните рискове.

В редки случаи може да настъпи аспирация, което е риск при лечение на пациенти с спастичен тортиколис, които имат хронична дихателна недостатъчност.



Особено внимание трябва да се отделя на пациенти, за които има данни за предшестваща алергична реакция към продукти, съдържащи ботулинов токсин.

Диспорт 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 Диспорт, които могат да доведат до изразена мускулна слабост.

Диспорт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушения в гълтателните и дихателни функции, тъй като по време на лечението тези нарушения могат да се влошат, като следствие от проникване на токсина в съответните мускули. В редки случаи при пациенти с хронични респираторни заболявания може да се наблюдава задъхване.

В много редки случаи при смърт на пациенти с дисплегия, пневмопатия и/или пациенти с напреднала астения случайно може да се окаже, че пациентите са лекувани с ботулинов токсин тип А или В.

Пациенти със смущения в нервно-мускулната трансмисия, затруднения в преглъщането и дишането са подложени на по-голям риск от проявата на тези нежелани реакции.

При тези пациенти лечението трябва да протича под контрол на специалисти и само при доказано положително съотношение полза- риск.

Пациентите и техните придружители трябва да бъдат предупредени за необходимостта от незабавна медицинска намеса в случаите на проблеми с преглъщането, говора или дишането.

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

Образуване на антитела срещу ботулиновия токсин след лечение с Диспорт е наблюдаван при малък брой пациенти. Клинично неутрализиращи антитела са били установени, чрез значително влошаване на терапевтичния отговор или чрез появата на необходимост от прилагане на значително по-високи дози.

При деца Диспорт се използва единствено за лечение на детска церебрална парализа и само при деца над 2 години

Тъй като Диспорт се прилага като мускулна инжекция, при пациенти с удължено време на кръвене, инфекция или възпаление на мястото на инжектиране, лечението с Диспорт трябва да се прилага само при крайна необходимост.

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.

Пациентът трябва да бъде наблюдаван за поява на сухота в очите, поради незадоволителна точност на терапевтичната доза или поради ограничена подвижност на клепача.

До сега няма известни анафилактични (алергични) реакции в резултат на употребата на Dysport, но както е обичайно при работа с биологични продукти, добре да се осигурят нервномускулната трансмисия



4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Ефектите на ботулиновия токсин могат да бъдат потенцирани от директно или индиректно взаимодействие с лекарства, свързани с повлияването на периферната мускулна трансмисия. Такива лекарства трябва да се прилагат с внимание при пациенти лекуващи се с ботулинов токсин

4.6 Бременност и кърмене

Има ограничени сведения за употребата на Комплекса токсин-хемаглутиници от *Clostridium botulinum* тип А при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни нежелани ефекти за бременността, ембрионалното /фетално развитие, раждането или постнаталното развитие за разлика от проучванията с високи дози, които водят до токсичност на майката (вж. 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Диспорт може да се прилага по време на бременност с повишено внимание само ако ползата оправдава потенциалния риск за фетуса.

Не е известно дали Комплекса токсин-хемаглутиници от *Clostridium botulinum* тип А се екскретират с майчиното мляко. Няма проведени проучвания и при животни. Употребата на Диспорт не се препоръчва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съществува потенциален риск от мускулна слабост или визуални нарушения, които могат да повлияят временно способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много чести > 1/10; Чести > 1/100, < 1/10; Нечести > 1/1000, < 1/100; Редки > 1/10 000, < 1/1000; Много редки < 1/10 000.

Общо

При клинично проучване, включващо общо около 6700 пациенти с диагнози блефероспазъм, хемифасиален спазъм, тортиколис, спазми, свързани с церебрална парализа или инсулт, или аксиларна хиперхидроза, лекувани с Диспорт 500U, в хода на лечението са описани следните нежелани реакции:

Нарушения на нервната система:

редки: невралгична амиотрофия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

нечести: сърбеж

редки: кожни обриви

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

чести: обща слабост, умора, грипоподобни синдроми, болка, посиняване на мястото на инжектиране.



Спастичност на ръката при възрастни след мозъчен инсулт

В 14 клинични проучвания, включващи 141 пациенти, третирани с Диспорт, се съобщава за следните нежелани реакции:

Стомашно чревни нарушения:

чести : дисфагия

Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителна тъкан:

чести: слабост на мускулите на горния крайник

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции:

чести: инцидентни наранявания, падания

За дисфагия се съобщава, когато приложената като единична или разпределена доза превишава 2700 единици.

Спастичност при детска церебрална парализа

В проведените 14 клинични проучвания, включващи приблизително 900 пациенти, лекувани с Диспорт, се съобщава за следните нежелани реакции:

Стомашно чревни нарушения:

чести: диария

Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителна тъкан:

чести: слабост на мускулите на долния крайник

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

чести: незадържане на урина (инконтиненция).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

чести: абнормна походка

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции:

чести: инцидентни наранявания в резултат на падане

Инцидентните наранявания и абнормната походка биха могли да са резултат от свърх отслабване на таргетните мускули и/или локална дифузия на Диспорт към други мускули, участващи в ходенето и пазенето на равновесие.

Спастичен тортиколиз



В 21 клинични проучвания, включващи приблизително 4100 пациенти са съобщени следните нежелани реакции:

Нарушения на нервната система:

чести: дисфония
нечести: главоболие

Нарушения на окото:

нечести: Двойно виждане, замъглено виждане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

редки: Респираторни нарушения

Стомачно-чревни нарушения:

много чести: дисфагия
нечести: сухота в устата

Нарушения на мускулноскелетните система и съединителната тъкан:

чести: слабост на вратните мускули

Установено е, че дисфагията е дозозависима и се появява по-често след инжекция в стернкомастоидния мускул. Може да се наложи лека диета, докато нежеланите симптоми изчезнат. Изчезването на нежеланите реакции може да се очаква в рамките на 4 седмици.

Блефароспазъм и лицев хемиспазъм

В 13 клинични проучвания, включващи приблизително 1400 пациенти са съобщени следните нежелани реакции:

Нарушения на нервната система:

чести: слабост на лицевите мускули
нечести: пареза на лицевия нерв

Нарушения на окото:

много чести: птоза
чести: двойно виждане, сухота в очите, сълзене
редки: офталмоплегия

Нарушения на кожа и подкожната тъкан:



чести: оток на клепача
редки: ентропион

Счита се, че съобщаваните нежелани реакции са предизвикани поради дълбоко или неправилно избрано място на инжектиране на Диспорт, който временно парализира съседни мускулни групи.

Характеристиката на нежеланите реакции, съобщавани на компанията по време на постмаркетинговия период показва, че те са отражение на фармакологията на продукта и отговарят на тези, наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Аксиларна хиперхидроза

В 4 клинични проучвания с общо 217 пациенти, лекувани с Диспорт, са съобщени следните нежелани реакции:

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

чести: компенсаторно потене

Постмаркетингов опит.

Съобщените в компанията нежелани лекарствени реакции през пост маркетинговата употреба показват същия фармакологичен профил като този, установен в клиничните изпитвания.

Нежеланите реакции, резултат от дифузията на токсина в места, отдалечени от мястото на инжектиране, са много редки (мускулна слабост, дисфагия, аспирационна пневмония с фатален изход. (виж раздел 4.4).

4.9 Предозиране

Високите дози могат да доведат до трайна и тежка невромускулна парализа. Предозирането може да доведе до увеличаване на риска от проникването на невротоксините в системното кръвообращение и да доведе до усложнения свързани с ефектите на ботулизъм (нарушено гългане и фонация). В резултат на парализа на дишанните мускули в случаите на предозиране, може да се наложи изкуствено дишане. Няма специфичен антидот: не може да се разчита на антитоксин и затова са необходими интензивни грижи. В случай на предозиране пациента трябва да се проследява за симптоми на мускулна слабост или мускулна парализа. При необходимост трябва да се приложи симптоматично лечение. Симптомите на предозиране може да не се появят веднага след инжектиране. В случай на появата на таква симптоми по невнимание или отравяне през устата, пациента трябва да бъде под медицинско наблюдение за няколко седмици в случай на мускулна слабост или мускулна парализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулен релаксант, периферна активност
АТС код: M03AX01

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 медиатор. Той не засяга постганглионарната холинергична трансмисия или постганглионарната симпатикова трансмисия.

Действието на токсина включва първоначално бързо и активно 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 нервни окончания и предизвиква парализа.

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

Резултати от клинични изследвания на лекувани с Диспорт възрастни пациенти със спастичност на горен крайник след мозъчен инсулт.

Проведено е за различни дози на Диспорт изпитване сравнително с плацебо, паралелно, с рандомизирано, двойно сляпо клинично изпитване с мъже и жени ($n = 82$) с диагноза спастичност на горен крайник след мозъчен инсулт. Продуктът е приложен в дози от 500 единици ($n = 22$), 1000 единици ($n = 22$) и 1500 единици ($n = 19$) и резултатите са сравнени с плацебо ($n = 19$). За 4 седмици в сравнение с плацебо всичките дози Диспорт са показали значително намаление на спастичността, измерена по метода "Modified Ashworth Scale" (MAS). След 16 седмици метода MAS показва значимо намаление за всички посочени дози за областите на лакътя и китката, както и за пръстите в групата на пациентите с доза 1000 единици Диспорт ($p < 0,05$). Броят на пациентите, които показват реакция (намаление в MAS най-малко с 1 точка в времевата скала и при поне 2 точки в ставните области е значително по висок в групата с дози от 500 и 1000 единици Диспорт в сравнение с плацебо групата. Ето защо на основа на това изследване дозата от 1000 единици се приема като оптимална доза.

В друго плацебо контролирано, рандомизирано, двойно-сляпо изпитване ($n = 59$), Диспорт е приложен в доза 1000 единици ($n = 27$) и е сравнен с плацебо ($n = 32$) за пациенти мъже и жени с диагноза *спастичност на горен крайник след мозъчен инсулт*. Подобриенето в ставите на лакътя, китката и пръстите е отчетено чрез MAS. Намерен е статистически значим по-висок резултат при пациентите лекувани с Диспорт в сравнение с тези третирани с плацебо ($p=0,004$). Скалираните по MAS ефекти през 16-те седмици на изследването са значимо по-високи при пациентите третирани с Диспорт в китката ($p=0,004$) и ставите на пръстите ($p=0,001$), в сравнение с плацебо групата. Степента на промяната в пасивното движение на лакътя през 16 седмици на изследване



е малка, но е отчетено статистически значимо подобрене пациентите третирани с Диспорт, в сравнение с плацебо($p=0,036$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Провеждането на фармакокинетични изпитвания с ботулинов токсин при животни създава проблеми поради високата активност, малките терапевтични дози и високото молекулно тегло на веществото и трудностите, свързани с маркиране на токсина за получаване на достатъчно висока специфична активност.

Изпитвания, проведени с използването на маркиран с I¹²⁵ токсин са показали, че свързването на рецепторите, които се насищат, е специфично и плътността на токсините рецептори е фактор допринасящ за високият потенциал на действие. Проучване върху дозово-зависимият ефект 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-тия ден след инжектирането. Продължителността на действие, установена 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.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания на репродуктивната токсичност при бременни плъхове и зайци показват, че ежедневно интрамускулно приложение на Комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum* тип А в дози 79 единици/кг и 42 единици/кг респективно за плъхове и зайци, не води до ембрио/фетална токсичност. Тежка токсичност на майката, свързана със загубата на ембриони, е наблюдавана при въвеждането на високи дози и при двата вида животни. Комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum* тип А не показва тератогенен ефект нито при плъхове, нито при зайци, както и при в пре- и постнаталното проучване в първото поколение на плъхове. Фертилноста на мъжките и женските индивиди е вторично понижена в резултат на намаляването способността за чифтосване в резултат на мускулна парализа при приложението на високи дози .

Изследванията за хронична токсичност проведени с плъхове в дози до 12 единици Диспорт на животни, не са показали системна токсичност. Поради механизма на действие на Комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum* тип А експерименталните проучвания за ефектите върху репродуктивността и хроничната токсичност са ограничени. Няма данни за зрителни нарушения, последвани приложението на Диспорт директно в окоето на зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

<u>Албумин и Лактоза</u>	<u>за флакон</u>
Човешки серумен албумин	125 микрограма
Лактоза	2,5 mg
Вода за инжекции	до 0,25 ml

6.2 Несъвместимости



Не са известни

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на неразтворения продукт е 24 месеца при температура от 2 °С до 8 °С.

Срокът на годност на разтворения продукт е 8 часа при температура от 2 °С до 8 °С, при условие, че разтварянето е извършено при контролирани асептични условия.

Тъй като продуктът не съдържа антимикробен 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 °С до 8 °С в хладилник в болницата или лекарския кабинет, където ще се поставят инжекциите и не трябва да се дават на пациента за съхранение.

Диспорт не трябва да се замразява.

От микробиологична гледна точка, препаратът трябва да се употреби веднага, освен ако начинът на приготвяне на готовия разтвор изключва риска от микробиологично замърсяване. Ако препаратът не се използва веднага, потребителят носи отговорността за периода от време и условията на съхранение. След употреба остатъчното количество да се унищожи.

6.5 Данни за опаковката

Сътеклен 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 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Веднага след лечение на пациента всякакви остатъци на Диспорт, които могат да бъдат 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.

Диспорт трябва да се предписва и да се инжектира само от подходящо обучени специалисти.

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.

Разлят, Диспорт се избърсва с попиващ плат, напоен с разреден хипохлориден разтвор.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Beaufour IPSEN Pharma, 24, rue Erlanger 75016 Paris, Франция,
Fax (33) 1 44 96 11 99 Tel. (33) 1 44 96 13 13

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

20030679/04.11.2003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

04.11.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Август 2009

