

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dysport®, 500 LD50jed, prašak za rastvor za injekciju

INN: *clostridium botulinum* toksin tip A - hemaglutinin kompleks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži *Clostridium botulinum* toksin tip A – hemaglutinin kompleks 500 LD50jed, u daljem tekstu 500 j (gde je jedna jedinica (j) definisana kao srednja letalna intraperitonealna doza kod miševa).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.

Beo liofilizat bez prisustva mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Dysport je indikovano za:

- Simptomatsku terapiju fokalnog spasticiteta gornjih ekstremiteta kod odraslih
- Simptomatsku terapiju fokalnog spasticiteta donjih ekstremiteta kod odraslih, koji zahvata skočni zglob nakon moždanog udara ili traumatske povrede mozga
- Dinamički ekvinski deformitet stopala usled fokalnog spasticiteta kod pacijenata sa dečjom cerebralnom paralizom, starosti najmanje dve godine (samo u bolničkim specijalističkim centrima sa adekvatno obučanim osobljem)
- Spazmotični tortikolis kod odraslih
- Blefarospazam kod odraslih
- Hemifacijalni spazam kod odraslih
- Simptomatsku terapiju perzistentne teške primarne aksilarne hiperhidroze, koja remeti aktivnosti svakodnevnog života i rezistentna je na lokalnu terapiju.

4.2 Doziranje i način primene

Lek Dysport mogu davati samo lekari koji su prošli adekvatnu obuku.

Jedinice leka Dysport su specifične za preparat i ne mogu se direktno zameniti istim brojem jedinica drugog preparata botulinskog toksina.

Simptomatska terapija fokalnog spasticiteta gornjih ekstremiteta kod odraslih

Doziranje

Doziranje kod početne i narednih terapijskih primena treba da bude prilagođeno svakom pojedinačnom pacijentu na osnovu veličine, broja i lokacije zahvaćenih mišića, ozbiljnosti spasticiteta, prisustva lokalne mišićne slabosti, odgovora pacijenta na prethodnu terapiju i/ili anamneze neželjenih događaja prilikom

primene lekova koji sadrže botulinski toksin tip II – hemaglutinin kompleks. U kliničkim ispitivanjima, doze od 500 jedinica i 1000 jedinica su podeljene između određenih mišića u okviru terapijskih tretmana, kao što je prikazano ispod.

Uopšteno, ne sme se primeniti više od 1 mL na bilo kom pojedinačnom mestu primene injekcije. Ukupna doza ne sme da bude veća od 1000 jedinica po primenjenoj sesiji lečenja.

Mišić u koji se vrši injektovanje	Preporučena doza leka Dysport (j)
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 j
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 j
Flexor digitorum profundus (FDP)	100-200 j
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100-200 j
Flexor Pollicis Longus	100-200 j
Adductor Pollicis	25-50 j
Brachialis	200-400 j
Brachioradialis	100-200 j
Biceps Brachii (BB)	200-400 j
Pronator Teres	100-200 j
Triceps Brachii (duga glava)	150-300 j
Pectoralis Major	150-300 j
Subscapularis	150-300 j
Latissimus Dorsi	150-300 j

Iako se tačna mesta primene injekcije mogu odrediti palpacijom, primena tehnike navođenja injekcije, npr. elektromiografije, električne simulacije ili ultrazvuka se preporučuje u cilju preciznog određivanja mesta primene injekcije.

Kliničko poboljšanje se može očekivati nakon jedne nedelje od primene injekcije i može trajati do 20 nedelja. Primena injekcija se može ponavljati svakih 12 - 16 nedelja, ili kada se ukaže potreba radi održavanja odgovora, ali ne češće od svakih 12 nedelja. Stepem i tip mišićnog spasticiteta u vreme ponovne primene injekcije mogu zahtevati promenu doze leka Dysport i mišića u koji se vrši injiciranje.

Simptomatska terapija fokalnog spasticiteta donjih ekstremiteta kod odraslih, koji zahvata skočni zglob

Doziranje

U kliničkim ispitivanjima, doze od 1000 jedinica i 1500 jedinica su podeljene između određenih mišića. Precizno doziranje kod početne i narednih terapijskih primena treba da bude prilagođeno svakom pojedinačnom pacijentu na osnovu veličine i broja zahvaćenih mišića, ozbiljnosti spasticiteta, prisustva lokalne mišićne slabosti i odgovora pacijenta na prethodnu terapiju. Maksimalna primenjena doza ne sme da pređe 1500 jedinica.

Uopšteno, ne sme se primeniti više od 1 mL na bilo kom pojedinačnom mestu primene injekcije.

Mišić u koji se vrši injektovanje	Preporučena doza leka Dysport (j)	Broj mesta primene injekcije po mišiću
Primarni ciljni mišić		
Soleus muscle	300 – 550 j	2 - 4
Gastrocnemius:		

srednja glava	100 – 450 j	1 - 3
lateralna glava	100 – 450 j	1 - 3
Distalni mišići		
Tibialis posterior	100 – 250 j	1 - 3
Flexor digitorum longus	50 – 200 j	1 - 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 j	1 - 2
Flexor hallucis longus	50 – 200 j	1 - 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 j	1 - 2

Stepen i tip mišićnog spasticiteta u vreme ponovne primene injekcije mogu zahtevati promenu doze leka Dysport i mišića u koji se vrši injiciranje.

Iako se tačna mesta primene injekcije mogu odrediti palpacijom, primena tehnike navođenja injekcije, npr. elektromiografije, električne simulacije ili ultrazvuka se preporučuje u cilju preciznog određivanja mesta primene injekcije.

Primena injekcija se može ponavljati svakih 12 - 16 nedelja, ili duže ukoliko je neophodno radi održavanja odgovora, ali ne češće od svakih 12 nedelja.

Gornji i donji ekstremiteti

Ukoliko je neophodno lečenje gornjih i donjih ekstremiteta u okviru istog terapijskog ciklusa, doza leka Dysport ubrizgana u svaki ekstremitet treba da bude prilagođena u odnosu na individualne potrebe svakog pacijenta, pri čemu doza od 1500 jedinica ne sme da bude prekoračena.

Deca: Bezbednost i efikasnost primene leka Dysport u lečenju spasticiteta gornjih ekstremiteta kod dece nije dokazana.

Starije osobe (≥ 65 godina): Kliničko iskustvo nije pokazalo razlike u odgovoru između starijih i mlađih odraslih pacijenata. Uopšteno, kod starijih pacijenata je potrebno proceniti podnošljivost leka Dysport, usled veće učestalosti pridruženih oboljenja, kao i drugih, istovremeno primenjivanih lekova.

Način primene

U terapiji fokalnog spasticiteta gornjih i donjih ekstremiteta kod odraslih, Dysport se rekonstituiše sa 0,9 % (w/v) rastvorom natrijum-hlorida za injekcije kako bi se postigla koncentracija od 100 jedinica/mL, 200 jedinica/mL ili 500 jedinica/mL rastvora leka Dysport (videti odeljak 6.6.).

Lek Dysport se primenjuje u vidu intramuskularne injekcije u mišiće, na gore opisan način.

Dinamički ekvinusni deformitet stopala usled fokalnog spasticiteta kod pacijenata sa dečjom cerebralnom paralizom, starosti najmanje dve godine (samo u bolničkim specijalističkim centrima sa adekvatno obučanim osobljem)

Doziranje

Doziranje kod početne i narednih terapijskih primena treba da bude prilagođeno svakom pojedinačnom pacijentu na osnovu veličine, broja i lokacije zahvaćenih mišića, ozbiljnosti spasticiteta, prisustva lokalne mišićne slabosti, odgovora pacijenta na prethodnu terapiju i/ili anamneze neželjenih događaja prilikom primene lekova koji sadrže botulinski toksin tip II – hemaglutinin kompleks. Treba razmotriti započinjanje terapije sa manjom dozom.

Maksimalna ukupna doza leka Dysport primenjena po terapijskom tretmanu ne sme da pređe 15 jedinica po kilogramu za injekcije u unilateralne donje ekstremitete ili 30 jedinica po kilogramu za bilateralne injekcije. Dodatno, ukupna doza leka Dysport primenjena po terapijskom tretmanu ne sme da pređe 1000 jedinica ili 30 jedinica po kilogramu, šta god je manje. Ukupna primenjena doza treba da se podeli između mišića donjih

ekstremiteta zahvaćenih spasticitetom. Kad god je moguće, dozu treba primeniti na više od jednog mesta injekcije u svakom pojedinačnom mišiću.

Ne sme se primeniti više od 0,5 mL rastvora leka Dysport u bilo kom pojedinačnom mestu primene injekcije. U tabeli ispod su navedene preporučene doze.

Mišić u koji se vrši injektovanje	Preporučena doza po mišiću po nozi (j/kg telesne mase)	Broj mesta primene injekcije po mišiću
Gastrocnemius	5 do 15 j/kg	do 4
Soleus	4 do 6 j/kg	do 2
Tibialis posterior	3 do 5 j/kg	do 2
Ukupna doza	do 15 j/kg/nozi	

Iako se tačna mesta primene injekcije mogu odrediti palpacijom, primena tehnike navođenja injekcije, npr. elektromiografije, električne simulacije ili ultrazvuka se preporučuje u cilju preciznog određivanja mesta primene injekcije.

Primenu leka Dysport treba ponoviti kada se efekat prethodne injekcije smanji, ali tek nakon 12 nedelja od primene prethodne injekcije. Većina pacijenata u kliničkim studijama je primala ponovljenu terapiju između 16 – 22 nedelje; ipak kod nekih pacijenata je odgovor duže trajao, npr. 28 nedelja. Stepem i tip mišićnog spasticiteta u vreme ponovne primene injekcije mogu zahtevati promenu doze leka Dysport i mišića u koji se vrši injiciranje.

Kliničko poboljšanje može da se očekuje u roku od dve nedelje nakon primene injekcije.

Način primene

U terapiji spasticiteta kod dečje cerebralne paralize, lek Dysport se rekonstituiše sa 0,9 % rastvorom natrijum-hlorida za injekcije. Kod lečenja spasticiteta, lek Dysport se primenjuje u vidu intramuskularne injekcije u mišiće listova nogu, na gore opisan način (videti odeljak 6.6).

Spazmotični tortikolis

Doziranje

Doze preporučene za lečenje tortikolisa mogu se primeniti kod odraslih svih starosnih doba, pod uslovom da su normalne telesne mase i bez znakova smanjene mišićne mase vrata. Manje doze mogu biti potrebne kod značajno pothranjenih pacijenata, ili kod starijih osoba kod kojih može biti smanjena mišićna masa.

Preporučena početna doza za lečenje spazmotičnog tortikolisa je 500 jedinica, koju treba podeliti i primeniti u dva ili tri najaktivnija mišića vrata.

Kod rotacionog tortikolisa, preporučuje se da se 500 jedinica raspodeli na sledeći način: 350 jedinica primenjeno u *m. splenius capitis*, ipsilateralan u odnosu na pravac rotacije brada/glava i 150 jedinica u *m. sternocleidomastoideus*, kontralateralan u odnosu na rotaciju.

Za laterokolis, preporučuje se da se 500 jedinica raspodeli na sledeći način: 350 jedinica u ipsilateralan *m. splenius capitis* i 150 jedinica u ipsilateralan *m. sternocleidomastoideus*. Ukoliko postoji elevacija ramena, može biti potrebna i terapija ipsilateralnih mišića, *m. trapezius* ili *m. levator scapulae*, ukoliko je hipertrofija mišića vidljiva ili primećena tokom pregleda elektromiograma (EMG). Ukoliko je neophodno izvršiti injektovanje u tri mišića, preporučuje se da se 500 jedinica raspodeli na sledeći način: 300 jedinica u *m. splenius capitis*, 100 jedinica u *m. sternocleidomastoideus* i 100 jedinica u treći mišić.

Za retrokolis, 500 jedinica se deli na po 250 jedinica u svaki *m. splenius capitis*. Bilateralna primena injekcija u mišiće *splenius* može da poveća rizik od slabosti mišića vrata.

Lečenje drugih oblika tortikolisa je vrlo zavisno od znanja specijaliste i primene EMG-a u cilju identifikacije najaktivnijih mišića. EMG treba da se koristi za dijagnozu kod svih kompleksnih oblika tortikolisa, u ponovnoj proceni nekomplikovanih slučajeva kod kojih terapija nije dala zadovoljavajući rezultat i za navođenje injekcione igle u duboke mišiće, ili slabo palpabilne mišiće vrata kod gojaznih pacijenata.

Pri narednim primenama, doze mogu da se prilagode i kliničkom odgovoru i primećenim neželjenim dejstvima. Preporučeni opseg doza je 250 -1000 jedinica, s tim da veće doze mogu biti praćene povećanom pojavom neželjenih dejstava, posebno disfagije. Maksimalna primenjena doza ne sme da pređe 1000 jedinica.

Povlačenje simptoma tortikolisa može da se očekuje tokom prve nedelje nakon primene injekcije. Terapija se može ponavljati približno na svakih 16 nedelja, ili po potrebi za održavanje odgovora, ali ne češće nego na svakih 12 nedelja.

Deca: Bezbednost i efikasnost primene leka Dysport u lečenju spazmotičnog tortikolisa kod dece nije dokazana.

Način primene

Za lečenje spazmotičnog tortikolisa, lek Dysport se rekonstituiše sa 0,9 % rastvorom natrijum-hlorida za injekcije, pri čemu se postiže koncentracija od 500 jedinica/mL rastvora leka Dysport (videti odeljak 6.6). U terapiji spazmotičnog tortikolisa lek Dysport se primenjuje u vidu intramuskularne injekcije na gore opisan način.

Blefarospazam i hemifacijalni spazam

Doziranje

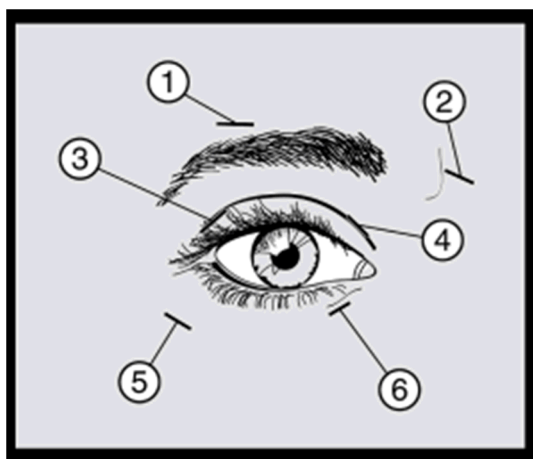
U kliničkoj studiji, na osnovu koje je određen dozni interval za lek Dysport u terapiji esencijalnog blefarospazma, doza od 40 jedinica po oku se pokazala značajno efikasnom.

Doze od 80 jedinica i 120 jedinica po oku rezultovale su dužim trajanjem efekta leka. Međutim, učestalost pojave lokalnih neželjenih dejstava, posebno ptoze kapka, bila je dozno zavisna.

U terapiji blefarospazma i hemifacijalnog spazma, maksimalna upotrebljena doza ne sme preći ukupnu dozu od 120 jedinica po oku.

Jednu injekciju od 10 jedinica (0,05 mL) treba primeniti medijalno i jednu od 10 jedinica (0,05 mL) lateralno u spoj između preseptalnih i orbitalnih delova i gornjeg (3 i 4) i donjeg *m. orbicularis oculi* (5 i 6) oba oka.

Da bi se smanjio rizik nastajanja ptoze, treba izbegavati injekcije blizu *m. levator palpebrae superioris*.



Za injekciju u gornji kapak, igla treba da se usmeri dalje od njegovog centra kako bi se izbegao *m. levator*. Šematski prikaz mesta primene injekcije dat je na slici iznad. Početak povlačenja simptoma može se očekivati u roku od dva do četiri dana nakon primene injekcije, a maksimalno poboljšanje se javlja u roku od dve nedelje.

Terapiju treba ponavljati približno na svakih 12 nedelja ili po potrebi za prevenciju ponovne pojave simptoma, ali ne češće nego na svakih 12 nedelja. U narednim primenama leka, ako se odgovor nakon inicijalne terapije smatra nedovoljnim, doza leka koja se primenjuje može se povećati i to na sledeći način:

- 60 jedinica po oku: medijalno 10 jedinica (0,05 mL) i lateralno 20 jedinica (0,1 mL);
 - 80 jedinica po oku: 20 jedinica (0,1 mL) medijalno i 20 jedinica (0,1 mL) lateralno; ili
 - do 120 jedinica po oku: 20 jedinica (0,1 mL) medijalno i 40 jedinica (0,2 mL) lateralno,
- iznad i ispod svakog oka, na način kako je prethodno opisano. Dodatna mesta u *musculus frontalis* iznad obrva (1 i 2) mogu takođe biti injektovana ako spazmi na tom mestu ometaju vid.

U slučaju unilateralnog blefarospazma, primenu leka treba ograničiti samo na zahvaćeno oko. Pacijente sa hemifacijalnim spazmom treba tretirati na isti način kao i pacijente sa unilateralnim blefarospazmom. Preporučene doze leka mogu se primeniti kod odraslih osoba svih starosnih dobi, uključujući starije osobe.

Deca: Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene leka Dysport kod dece u terapiji blefarospazma i hemifacijalnog spazma.

Način primene

U terapiji blefarospazma i hemifacijalnog spazma lek Dysport se rekonstituiše sa 0,9 % rastvorom natrijum-hlorida za injekcije, pri čemu se postiže koncentracija od 200 jedinica po mililitru rastvora leka Dysport (videti odeljak 6.6).

Lek Dysport se primenjuje u vidu supkutane injekcije medijalno i lateralno u spoj između preseptalnih i orbitalnih delova i gornjeg i donjeg *m. orbicularis oculi* oba oka, kao što je opisano iznad.

Aksilarna hiperhidroza

Doziranje

Preporučena početna doza iznosi 100 jedinica po aksili. Ukoliko se ne postigne željeni efekat, sledećih puta mogu se primeniti doze do 200 jedinica po aksili. Maksimalna primenjena doza ne sme da pređe 200 jedinica po aksili.

Prethodno treba odrediti mesto primene injekcije pomoću testa sa jodom i škrobom. Obe aksile moraju biti čiste i dezinfikovane. Injekcije se primenjuju intradermalno, na 10 mesta po 10 jedinica, što čini ukupno 100 jedinica po aksili. Maksimalni efekat može da se očekuje tokom druge nedelje od primene leka. U većini slučajeva preporučene doze obezbeđuju adekvatnu supresiju znojenja za oko 48 nedelja. Vreme sledeće primene leka određuje se individualno, kada se znojenje pacijenta vrati na pređašnje stanje, ne češće nego svakih 12 nedelja. Postoje izvesni dokazi o kumulativnom efektu ponovljenih doza, zato se vreme ponovne primene leka određuje individualno.

Deca: Bezbednost i efikasnost primene leka Dysport u lečenju aksilarne hiperhidroze kod dece nije utvrđena.

Način primene

U terapiji aksilarne hiperhidroze, Dysport se rekonstituiše sa 0,9 % rastvorom natrijum-hlorida za injekcije, pri čemu se postiže koncentracija od 200 jedinica po mililitru rastvora Dysport (videti odeljak 6.6). U terapiji aksilarne hiperhidroze Dysport se primenjuje u vidu intradermalne injekcije u 10 mesta, na način opisan u tekstu iznad.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prijavljivana su neželjena dejstva koja su posledica širenja efekata toksina na mesta udaljena od mesta aplikacije (videti odeljak 4.8), koja su u nekim slučajevima bila povezana sa disfagijom, pneumonijom i/ili

značajnom slabošću koja je veoma retko imala smrtni ishod. Pacijenti koji su primali terapijske doze mogu ispoljiti značajnu mišićnu slabost. Rizik od pojave takvih neželjenih efekata može biti smanjen upotrebom najniže efikasne doze i bez prekoračenja preporučene doze.

Dysport se uz poseban oprez i pod stalnim medicinskim nadzorom primenjuje kod pacijenata sa subklinički ili klinički evidentnim poremećajem neuromuskularne transmisije (npr. myasthenia gravis). Ovi pacijenti mogu biti preosetljivi na agense kao što je Dysport, i može doći do izražene slabosti mišića pri primeni terapijskih doza. Pacijenti sa poznatim neurološkim poremećajima imaju povećan rizik od pojave ovog neželjenog dejstva.

Potreban je oprez prilikom lečenja fokalnog spasticiteta donjih ekstremiteta kod odraslih pacijenata, posebno starijih, zbog povećanog rizika od pada. U placebo kontrolisanim kliničkim studijama, u kojima su lečeni pacijenti od spasticiteta donjih ekstremiteta, do pada je došlo kod 6,3% pacijenata lečenih lekom Dysport, i kod 3,7% pacijenata iz placebo grupe.

Veoma retko su prijavljeni smrtni slučajevi, povremeno u kontekstu disfagije, pneumopatije (uključujući dispneju, respiratornu insuficijenciju, zastoj disanja) i/ili kod pacijenata sa značajnom astenijom, nakon terapije sa botulinskim toksinom tipa A ili B. Pacijenti sa poremećajem neuromuskularne transmisije, otežanim gutanjem ili disanjem, su češće izloženi riziku od pojave ovih efekata. Kod ovih pacijenata, terapiju treba primenjivati pod nadzorom lekara specijaliste i samo ukoliko korist terapije prevazilazi potencijalni rizik.

Dysport treba sa oprezom davati pacijentima koji imaju teškoća pri gutanju ili disanju, jer se stanje može pogoršati ukoliko dođe do širenja efekta toksina do mišića odgovornih za gutanje ili disanje. U retkim slučajevima dolazi do aspiracije, naročito kod pacijenata sa hroničnim respiratornim oboljenjima.

Neophodno je da se lek Dysport primenjuje u skladu sa preporučenim doziranjem i učestalošću primene i ove preporuke se ne smeju prekoračiti (videti odeljak 4.2).

Pacijenti i staratelji moraju biti upozoreni na neophodnost primene hitnih medicinskih mera u slučaju respiratornih problema, problema sa gutanjem ili govorom.

Dysport se ne sme primenjivati za lečenje spasticiteta kod pacijenata kod kojih je došlo do razvoja stalne zgrčivosti mišića.

Kao i druge intramuskularne injekcije, Dysport kod pacijenata sa produženim vremenom krvarenja, infekcijom ili inflamacijom na mestu primene injekcijet treba primenjivati samo kada je to zaista neophodno.

Lek Dysport treba primenjivati samo za jedan terapijski ciklus, kod samo jednog pacijenta. Preostalu količinu neupotrebljenog leka treba ukloniti u skladu sa poglavljem 6.6 (Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka). Neophodno je preduzeti određene mere predostrožnosti tokom pripreme i primene proizvoda (videti odeljak 4.2), kao i tokom inaktivacije i uništavanja neupotrebljenog rekonstituisanog rastvora (videti odeljak 6.6).

Formiranje antitela na botulinski toksin retko je prijavljivano kod pacijenata lečenih lekom Dysport. Na pojavu neutrališućih antitela može se posumnjati ukoliko dođe do primetnog smanjenja odgovora pacijenta na terapiju i/ili je potrebna povećana doza pri svakoj sledećoj primeni leka.

Kod pacijenata sa prethodnim alergijskim reakcijama na proizvode koji sadrže botulinski toksin tipa A, neophodna je pažljiva procena pre primene ovog leka. Rizik od ponovne alergijske reakcije treba razmotriti u odnosu na korist terapije.

Pedijatrijska populacija

Dysport je namenjen za lečenje spasticiteta usled cerebralne paralize kod dece. Dysport se sme primenjivati samo kod dece starije od 2 godine. Post-marketinški izveštaji o mogućem daljem širenju toksina veoma retko su prijavljivani kod pedijatrijskih pacijenata sa komorbiditetima, uglavnom sa cerebralnom paralizom. Generalno, doza korišćena u ovim slučajevima bila je viša od preporučene (videte odeljak 4.8).

Bilo je retkih spontanih izveštaja o smrti, ponekad povezanih sa aspiracijskom pneumonijom kod dece s teškom cerebralnom paralizom, nakon terapije botulinum toksinom, uključujući prateću off-label upotrebu (npr. u području vrata). Potreban je veliki oprez prilikom lečenja pedijatrijskih pacijenata koji imaju značajnu neurološku slabost, disfagiju ili nedavnu aspiracionu pneumoniju ili plućnu bolest u anamnezi. Lečenje pacijenata sa lošim opštim zdravstvenim stanjem treba primenjivati samo ako se smatra da potencijalna korist lečenja ovim lekom prevazilazi rizike.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo botulinuskog toksina može biti pojačano lekovima koji direktno ili indirektno utiču na neuromuskularnu funkciju (npr. aminoglikozidi, nedepolarizirajući blokatori slični kurareu, miorelaksansi). Potreban je oprez pri istovremenoj primeni takvih lekova kod pacijenata na terapiji botulinuskim toksinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Postoje ograničeni podaci o primeni *Clostridium botulinum* toksin tipa A-hemaglutinin kompleksa kod trudnica. Studije na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama koje izazivaju toksičnost kod majke (videti poglavlje 5.3).

Dysport treba primenjivati u trudnoći samo ukoliko koristi terapije opravdavaju potencijalne rizike za fetus. Potreban je oprez pri propisivanju ovog leka trudnicama.

Dojenje:

Nije poznato da li se *Clostridium botulinum* toksin tip A-hemaglutinin kompleks izlučuje u majčino mleko. Izlučivanje *Clostridium botulinum* toksin tipa A-hemaglutinin kompleksa u mleko nije ispitivano kod životinja. Ne može se preporučiti primena *Clostridium botulinum* toksin tipa A-hemaglutinin kompleksa tokom dojenja.

Plodnost:

Ispitivanja na mužjacima i ženkama pacova su pokazala uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Postoji potencijalni rizik od pojave mišićne slabosti ili vizuelnih smetnji, koje, ako se dese mogu trenutno ugroziti sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Opšta neželjena dejstva

Prijavljena su neželjena dejstva povezana sa širenjem toksina, na mestima koja su udaljena od mesta primene leka, kao što su suva usta, preterana slabost mišića, disfagija, aspiracija/ aspiracijska pneumonija, sa smrtnim ishodom u nekim veoma retkim slučajevima (videti odeljak 4.4). Reakcije preosetljivosti su takođe prijavljene u postmarketinškom periodu.

Učestalost prijavljivanja neželjenih reakcija u placebo kontrolisanim ispitivanjima nakon jedne primene je definisana na sledeći način: Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$).

Sledeće neželjene reakcije uočene su kod pacijenata lečenih lekom Dysport, u terapiji različitih indikacija uključujući: blefarospazam, hemifacijalni spazam, tortikolis, spasticitet povezan ili sa cerebralnom paralizom ili sa moždanim udarom/ TBI i aksilarne hiperhidroze.

Meddra SOC	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji nervnog sistema	retko	neuralgična amiotrofija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	povremeno	pruritus
	retko	osip
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	astenija, zamor, oboljenje slično gripu, reakcije na mestu primene injekcije (npr. bol, modrica, pruritus, edem)

Učestalost specifičnih neželjenih reakcija po indikacijama

Osim toga, prijavljene su sledeće neželjene reakcije specifične za pojedinačnu indikaciju:

Fokalni spasticitet gornjih ekstremiteta

MedDRA SOC	Učestalost	Neželjena reakcija
Gastrointestinalni poremećaji	povremeno	Disfagija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često	slabost mišića, mišićno-skeletni bol, bol u ekstremitetima

* Učestalost disfagije potiče iz integrisanih podataka iz otvorenih studija. Disfagija nije primećena u dvostruko slepim studijama u terapiji fokalnog spasticiteta gornjih ekstremiteta kod odraslih.

Fokalni spasticitet donjih ekstremiteta

MedDRA SOC	Učestalost	Neželjena reakcija
Gastrointestinalni poremećaji	često	Disfagija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često	slabost mišića, mijalgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	astenija, zamor, oboljenje slično gripu, reakcije na mestu primene injekcije (npr. bol, modrica, osip, pruritus)
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	pad

Dinamički ekvinski deformitet stopala usled fokalnog spasticiteta kod pacijenata sa dečjom cerebralnom paralizom, starosti najmanje dve godine

MedDRA SOC	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često	Mijalgija, slabost mišića
Poremećaj bubrega I urinarnog sistema	često	inkontinencija urina
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	oboljenje slično gripu, reakcije na mestu primene injekcije (npr. bol, eritem, modrica, i dr.), poremećaj hoda, zamor,

	povremeno	astenija
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	pad

Spazmotični tortikolis

MedDRA SOC	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji nervnog sistema	često	glavobolja, vrtoglavica, facijalna pareza
Poremećaji oka	često	zamagljeni vid, smanjena preciznost vida
	povremeno	diplopija, ptoza
Respiratori, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	disfonija, dispneja
	retko	aspiracija
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	disfagija, suva usta
	povremeno	mučnina
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	veoma često	slabost mišića
	često	bolovi u vratu, mišićno-skeletni bol, mijalgija, bol u ekstremitetima, ukočenost u mišićima i kostima
	povremeno	mišićna atrofija, poremećaji vilice

Pojava disfagije najverovatnije zavisi od doze i najčešće se javlja nakon injektiranja u sternomastoidni mišić. Do povlačenja simptoma može biti neophodna dijeta sa mekšom hranom. Može se očekivati da se ovi neželjeni efekti povuku nakon dve do četiri sedmice.

Blefarospazam i hemifacijalni spazam

MedDRA SOC	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji nervnog sistema	često	facijalna pareza
	povremeno	paraliza VII nerva
Poremećaji oka	veoma često	Ptoza kapka
	često	diplopija, suvoća oka, pojačana lakrimacija
	retko	oftalmoplegija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često	edem ocnog kapka

	retko	entropion (uvrtanje očnog kapka)
--	-------	----------------------------------

Neželjena dejstva se mogu javiti usled duboko primenjene injekcije ili ukoliko se injekcija primeni u pogrešno mesto, što rezultuje privremenom paralizom obližnjih grupa mišića.

Aksilarna hiperhidroza

MedDRA SOC	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	kompensatorno znojenje

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nakon primene velikih doza moguća je izražena udaljena neuromuskularna paraliza. Predoziranje povećava rizik da neurotoksin dospe do sistemske cirkulacije i izazove komplikacije kao kod oralnog trovanja botulinskim toksinom (npr. disfagija i disfonija). Kada velike doze dovedu do paralize respiratornih mišića, potrebne su mere održavanja respiracije. Ne postoji specifični antidot: ne očekuje se uspešna primena antitoksina, već se preporučuju opšte suportivne mere. U slučaju predoziranja, usled pojave znakova i simptoma prekomerne mišićne slabosti ili mišićne paralize, potreban je medicinski nadzor pacijenata. Ako je neophodno, potrebno je primeniti simptomatsku terapiju.

Simptomi predoziranja se ne moraju javiti odmah nakon primene injekcije. Ako se desi slučajno injektovanje ili oralna ingestija, pacijenta treba medicinski kontrolisati nekoliko nedelja zbog mogućnosti pojave znakova/simptoma prekomerne mišićne slabosti ili mišićne paralize.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali miorelaksansi sa perifernim delovanjem

ATC šifra: M03AX01

Clostridium botulinum toksin tipa A-hemaglutinin kompleks blokira perifernu holinergičku transmisiju na nivou neuromuskularnog spoja presinaptičkim delovanjem na oslobađanje acetilholina. Toksin deluje u nervnom završetku tako što antagonizuje procese aktivirane jonima kalcijuma (Ca⁺²) koji dovode do oslobađanja transmitera. Ne deluje na postganglijsku holinergičku transmisiju niti na postganglijsku sinaptičku transmisiju.

Dejstvo toksina se može podeliti na inicijalnu fazu vezivanja, kada se toksin vezuje naglo i u velikoj meri za presinaptičku nervnu membranu. Sledi faza ugrađivanja, kada toksin prolazi presinaptičku membranu bez izazivanja paralize. Konačno, toksin inhibira oslobađanje acetilholina remeteći mehanizme oslobađanja acetilholina posredovane Ca^{+2} , smanjuje potencijal završne motorne ploče i izaziva paralizu.

Oporavak transmisije impulsa je postepen, a posledica je kompezatornog prorastanja nervnih završetaka i formiranja novih kontakata sa postsinaptičkom motornom završnom pločom, tokom 6-8 nedelja kod eksperimentalnih životinja.

Fokalni spasticitet gornjih ekstremiteta kod odraslih

Efikasnost i bezbednost primene leka Dysport u terapiji fokalnog spasticiteta gornjih ekstremiteta je procenjivana u randomizovanoj, multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji na 238 pacijenata (159 je primalo lek Dysport i 79 placebo) sa spasticitetom gornjih ekstremiteta u trajanju od najmanje 6 meseci nakon moždanog udara (90 %) ili traumatske povrede mozga (10 %). Primarna ciljna mišićna grupa (*primary targeted muscle group, PTMG*) su bili spoljni fleksori prstiju ruku (56 %), fleksori lakta (28 %) i fleksori ručnog zgloba (16 %).

Primarna varijabla efikasnosti je bio tonus mišića PMGT u 4. nedelji, mereno skalom MAS (eng. *Modified Ashworth Scale*) koja obuhvata 5 nivoa, počev od 0 (bez povećanja mišićnog tonusa) do 4 (delimična rigidnost u fleksiji ili ekstenziji), dok je prvi sekundarni parametar praćenja bila opšta procena lekara (eng. *Physician Global Assessment, PGA*) odgovora na terapiju [skala koja obuhvata 9 nivoa, počev od - 4 (značajno pogoršanje) preko 0 (bez promena) do + 4 (značajno poboljšanje)]. Osnovni rezultati postignuti u 4. i 12. nedelji su prikazani u tabeli ispod:

	4. nedelja			12. nedelja		
	Placebo (N=79)	Dysport (500 j) (N=80)	Dysport (1000 j) (N=79)	Placebo (N=79)	Dysport (500 j) (N=80)	Dysport (1000 j) (N=79)
LS srednja vrednost promena tonusa mišića PTMG na skali MAS u odnosu na početne vrednosti	-0.3	-1.2**	-1.4**	-0.1 n=75	-0.7** n=76	-0.8** n=76
LS srednja vrednost PGA odgovora na terapiju	0.7	1.4*	1.8**	0.4 n=75	0.5 n=76	1.0* n=76
LS srednja vrednost promena tonusa mišića fleksora ručnog zgloba na skali MAS u odnosu na početne vrednosti	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
LS srednja vrednost promena tonusa mišića fleksora prsta na skali MAS u odnosu na početne vrednosti	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70
LS srednja vrednost promena tonusa mišića fleksora lakta na skali MAS u odnosu na početne vrednosti	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46
Srednja vrednost promena tonusa mišića ekstenzora ramena na skali MAS u odnosu na	-0.4 n=12	-0.6 n=7	-0.7 n=6	0.0 n=12	-0.9 n=7	0.0 n=6

početne vrednosti (1)						
<p>*p < 0.05; ** p < 0.0001; LS (eng. <i>Least Square</i>) – najmanji kvadrat (1) nisu primenjeni statistički testovi usled niske frekvence u terapijskoj i placebo grupi, s obzirom na ograničene podatke kod pacijenata kod kojih su tretirani mišići ramena</p>						

U cilju ispitivanja efekta terapije na funkcionalno oštećenje (pasivna funkcija) primenjen je parametar osnovnog cilja terapije (eng. *Principal Target of Treatment*, PTT) prema DAS skali (eng. *Disability Assessment Scale*).

Iako izvesno poboljšanje srednje vrednosti promena u odnosu na početne vrednosti u 4. nedelji u grupama koje su primale lek Dysport nije bilo statistički značajno u poređenju sa placebo, odnos pacijenata koji su reagovali na terapiju mereno skalom DAS (osobe koje su postigle najmanje jedan stepen poboljšanja) za PTT bio je značajno veći za dozu od 1000 jedinica, kao što je prikazano ispod:

Terapijska grupa	4. nedelja % pacijenata koji su reagovali na terapiju	12. nedelja % pacijenata koji su reagovali na terapiju
Dysport 500 j	50.0 n=80 p = 0.13	41.3 n=76 p = 0.11
Dysport 1000 j	62.0 n=78 p = 0.0018	55.7 n=76 p = 0.0004
Placebo	39.2 n=79	32.9 n=75

*DAS uključuje higijenu, poziciju ekstremiteta, oblačenje i bol

Osim toga, statistički značajno poboljšanje spasticiteta (stepen i ugao) procenjeno skalom *Tardieu*, primećeno je u rasponu aktivnog pokretanja prstiju, ručnog zgloba ili lakta, i mogućnosti stavljanja imobilizatora od strane ispitanika, posebno pri primeni doza od 1000 jedinica. Međutim, nije uočen efekat terapije na aktivnu funkciju, na osnovu modifikovane *Frenchay* skale, i na kvalitet života na osnovu EQ5D ili SF-36 upitnika.

Fokalni spasticitet donjih ekstremiteta kod odraslih, koji zahvata skočni zglob

Efikasnost i bezbednost primene leka Dysport u terapiji fokalnog spasticiteta donjih ekstremiteta je procenjivana u pivotalnoj randomizovanoj, multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji na 385 pacijenata nakon moždanog udara i povrede mozga (255 je primalo lek Dysport i 130 placebo) sa spasticitetom donjih ekstremiteta koji primarno zahvata skočni zglob. Za procenu efikasnosti, razmatrane su dve doze leka Dysport; Dysport 1000 jedinica (N = 125), Dysport 1500 jedinica (N = 128) prema placebo (N = 128). Primarna ciljna mišićna grupa je bio *gastrocnemius – soleus* kompleks (GSC). Primarni parametar efikasnosti je bio rezultat za skočni zglob (sa ispruženim kolenom), procenjen skalom MAS (eng. *Modified Ashworth Scale*) u 4. nedelji.

Lek Dysport je podeljen između GSC i najmanje jednog od ostalih distalnih ili proksimalnih mišića donjih ekstremiteta, na osnovu kliničke slike.

U toku procene primarnog parametra efikasnosti, rezultat prema MAS skali za skočni zglob sa ispruženim kolenom (uključujući sve *plantar flexors*), uočeno je statistički značajno poboljšanje pri primeni doze od 1500 jedinica. U toku procene primarnog parametra efikasnosti, rezultat prema MAS skali za skočni zglob sa savijenim kolenom (uključujući sve *plantar flexors* izuzev *gastrocnemius*) uočeno je statistički značajno poboljšanje za obe doze od 1000 jedinica i 1500 jedinica.

	4. nedelja	12. nedelja
--	------------	-------------

	Placebo (N=128)	Dysport (1000 j) (N=125)	Dysport (1500 j) (N=128)	Placebo (N=128)	Dysport (1000 j) (N=125)	Dysport (1500 j) (N=128)
LS srednja vrednost promena na skali MAS u odnosu na početne vrednosti (ispruženo koleno)	-0.5	-0.6	-0.8*	-0.4	-0.4	-0.6*
LS srednja vrednost promena na skali MAS u odnosu na početne vrednosti (savijeno koleno)	-0.4	-0.7	-0.8**	-0.3	-0.5*	-0.6*
*p < 0.05; ** p < 0.001; LS (eng. <i>Least Square</i>) – najmanji kvadrat						

Statistički značajno poboljšanje stepena spasticiteta procenjeno skalom *Tardieu*, primećeno je od 4. do 20 nedelje u grupi koja je primala Dysport 1500 jedinica i od 4. do 12 nedelje u grupi koja je primala Dysport 1000 jedinica. Osim toga, uočeno je statistički značajno poboljšanje ugla spasticiteta u 1. i 16. nedelji, u korist viših doza leka Dysport. Na osnovu naknadne analize abnormalnih podataka PGA, primena leka Dysport je bila povezana sa statistički značajnim kliničkim poboljšanjem pri primeni obe doze, mereno skalom PGA (eng. *Physician Global Assessment*).

Numeričko poboljšanje dorzifleksije skočnog zgloba je primećeno pri primeni viših doza leka Dysport, sa maksimalnim efektom ispoljenim 4 nedelje nakon primene leka.

Dodatni parametri efikasnosti kao što je smanjenje bola, upotreba pomagala za hodanje i mere za kvalitet života, nisu pokazali statistički značajno poboljšanje.

Po završetku ove studije, 345 pacijenata je pristupilo otvorenoj studiji u kojoj je ponovna primena leka Dysport 1000 jedinica ili 1500 jedinica određena kliničkim potrebama. Dugotrajna studija praćenja je potvrdila produžene efekte terapije na relevantne mere spasticiteta nakon ponovljene primene injekcija. Poboljšanje parametara efikasnosti (MAS, PGA i TS) uočeno nakon 4 nedelje dvostruko slepe primene leka Dysport u donjim ekstremitetima je održavano tokom ponovljene terapije.

Primećeno je poboljšanje u brzini hoda na 10 metara (komforno i maksimalno, sa i bez obuće), koje se povećavalo sa narednim terapijskim ciklusima. Nije uočeno statistički značajno smanjenje bola u donjim ekstremitetima primenom skale SPIN, upotrebe pomagala za hodanje i mera za kvalitet života.

Blefarospazam

Tri doze leka Dysport su proučavane u jednom terapijskom ciklusu u kliničkoj studiji.

Efikasnost je merena medijalnim vrednostima razlika u procentima vrednosti normalne aktivnosti (eng. *Percentage of Normal Activity*, PNA) (dobijenih iz *Blepharospasm Disability Scale*) između svake terapijske grupe i placeba. Dozno zavisno poboljšanje blefarospazma je bilo evidentno kada se doza leka Dysport povećava, i kod svih terapijskih grupa superiornije u odnosu na placebo.

Razlika između medijalnih vrednosti promena u PNA vrednostima u odnosu na početne vrednosti u aktivnoj grupi i medijalnih vrednosti promena u PNA vrednostima u odnosu na	Dysport 40 jedinica (N=30)	Dysport 80 jedinica (N=31)	Dysport 120 jedinica (N=31)

početne vrednosti u placebo grupi Poseta			
4. nedelja:	31,2 %	41,3 %	48,5 %
8. nedelja:	36,0 %	48,3 %	55,0 %
12. nedelja:	36,0 %	36,3 %	50,0 %
16. nedelja:	10,5 % [a]	24,2 %	31,3 %

^{a)}p vrednost > 0,001

Za Dysport terapijske grupe koje su primale 40 jedinica, 80 jedinica i 120 jedinica, razlike u medijalnim vrednostima promena u odnosu na početne vrednosti u PNA vrednostima, su statistički značajno više u odnosu na one u placebo grupi u nedeljama 4, 8 i 12.

Statistički značajna razlika u poređenju sa placebo grupom je takođe uočena u Dysport terapijskoj grupi od 80 jedinica i 120 jedinica u nedelji 16, što nagoveštava duže trajanje odgovora kod doza od 80 jedinica ili 120 jedinica.

Učestalost povezanih neželjenih događaja koji su se javili u toku terapije (eng. *Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs), posebno ptoze, bila je viša u Dysport terapijskim grupama nego u placebo grupama i bila je dozno zavisna sa većom incidencom primećenom kod viših doza leka Dysport. Pogledajte tabelu ispod:

	Statistika	Placebo (N=26)	Dysport 40 jedinica (N=31)	Dysport 80 jedinica (N=31)	Dysport 120 jedinica (N=31)
Pacijenti sa povezanim TEAEs	n (%)	3 (12)	19 (61)	23 (74)	26 (84)
Pacijenti sa povezanim TEAEs na oku	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)

Dinamički ekvinusni deformitet stopala usled fokalnog spasticiteta kod pacijenata sa dečjom cerebralnom paralizom, starosti najmanje dve godine (samo u bolničkim specijalističkim centrima sa adekvatno obučanim osobljem)

Dvostruko slepa, placebo kontrolisana, multicentrična studija (studija Y-55-52120-141) je sprovedena kod dece sa dinamičkim ekvinusnim deformitetom stopala usled fokalnog spasticiteta kod dece sa cerebralnom paralizom. Ukupno 235 pacijenata koji su prethodno primali terapiju botulinskim toksinom ili nisu, i MAS stepenom 2 ili više, uključeno je u studiju sa dozama leka Dysport 10 jedinica/kg/nozi, Dysport 15 jedinica/kg/nozi ili placebo. Četrdeset jedan procenat pacijenata je bilateralno primio ukupnu dozu leka Dysport od 20 jedinica/kg ili 30 jedinica/kg. Primarna varijabla efikasnosti je bila srednja vrednost promena

skočnog *plantar flexors* na skali MAS u 4. nedelji u odnosu na početne vrednosti. Sekundarne varijable efikasnosti su bile srednje vrednosti na skali PGA (eng. *Physician Global Assessment*) i GAS (eng. *Mean Goal Attainment Scaling*) u 4. nedelji. Pacijenti su praćeni najmanje 12 nedelja nakon primene leka do najviše 28 nedelja. Po završetku studije, pacijentima je ponuđeno uključivanje u otvorenu studiju (studija Y-55-52120-147).

Srednja vrednost promena na skali MAS u odnosu na početne vrednosti u 4. i 12. nedelji, na skali PGA i GAS u 4. i 12. nedelji (ITT populacija)

Parametar	Placebo (N=77)	Dysport	
		10 j/kg/nozi (N=79)	15 j/kg/nozi (N=79)
LS srednja vrednost promena za skočni plantar na skali MAS u odnosu na početne vrednosti			
4. nedelja	-0.5	-0.9**	-1.0 ***
12. nedelja	-0.5	-0.8*	-1.0 ***
LS srednja vrednost PGA odgovora na terapiju			
4. nedelja	0.7	1.5***	1.5***
12. nedelja	0.4	0.8*	1.0**
LS srednja vrednost GAS [a]			
4. nedelja	46.2	51.5***	50.9**
12. nedelja	45.9	52.5***	50.5*
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.003$; *** $p \leq 0.0006$ u poređenju sa placebom; LS (eng. <i>Least Square</i>) – najmanji kvadrat [a] GAS skala meri progres u ciljevima izabranim kao početne vrednosti liste od 12 kategorija. Pet najčešće biranih ciljeva su bili: poboljšan način hoda (70.2 %), poboljšana ravnoteža (32.3 %), smanjena učestalost pada (31.1 %), smanjena učestalost saplitanja (19.6 %) i poboljšana izdržljivost (17.0 %)			

Primećeno je poboljšanje spasticiteta skočnog *plantar flexors* procenjeno skalom *Tardieu*. Statistički značajno poboljšanje stepena spasticiteta (Y) u odnosu na placebo uočeno je za obe terapijske grupe Dysport 10 jedinica/kg/nozi i Dysport 15 jedinica/kg/nozi u 4. i 12. nedelji i ugla pridržavanja (Xv3) u 12. nedelji u grupi koja je primala Dysport 10 jedinica/kg/nozi i u 4. i 12. nedelji u grupi koja je primala Dysport 15 jedinica/kg/nozi.

U obe terapijske grupe, 10 jedinica/kg/nozi i 15 jedinica/kg/nozi, pokazano je statistički značajno poboljšanje u odnosu na početne vrednosti u OGS skali (eng. *Observational Gait Scale*) u 4. nedelji u poređenju sa placebom i statistički značajno veći udeo pacijenata je odgovorio na terapiju inicijalnog kontakta stopala mereno skalom OGS u 4. i 12. nedelji.

Roditelji su popunili modul specifičan za stanje cerebralne paralize u *Paediatric Quality of Life Inventory*. Uočeno je statistički značajno poboljšanje u odnosu na početne vrednosti zamora u 12. nedelji u grupama koje su primale Dysport 10 jedinica/kg/nozi i Dysport 15 jedinica/kg/nozi u poređenju sa placebom. Za ostale podklase nije primećeno statistički značajno poboljšanje.

Po završetku studije, 216 pacijenata je uključeno u otvorenu studiju (Y-55-52120-147), u kojoj su mogli da prime ponovnu terapiju u zavisnosti od kliničkih potreba. Oba distalna (*gastrocnemius*, *soleus* i *tibialis posterior*) i proksimalna (*hamstrings* i *hip adductors*) mišića su mogla biti injektovana, uključujući više mesta primene injekcija. Uočena je efikasnost nakon ponovljene primene u trajanju od jedne godine, procenjeno skalama MAS, PGA i GAS.

Aksilarna hiperhidroza

Efikasnost i bezbednost leka Dysport u lečenju aksilarne hiperhidroze je procenjena u multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj kliničkoj studiji koja je uključila 152 odrasla pacijenta sa aksilarnom hiperhidrozom koji su imali simptome duže od godinu dana i kod kojih nije uspela standardna terapija. Pacijentima je injektovano 200 jedinica u jednu aksilu i placebo u drugu. Dve nedelje kasnije pacijentima je injektovano 100 jedinica leka Dysport u aksilu gde je prethodno injektovan placebo.

Na primarnom ishodu (dve nedelje posle lečenja lekom Dysport), efikasnost je merena kao PCF (proporcionalna promena funkcije produkcije znoja na gravimetrijskoj analizi mg/min) u odnosu na bazalne vrednosti. Rezultati su prikazani ispod:

PCF u proizvodnji znoja 2 nedelje nakon injektovanja	Dysport 200 jedinica (N=152)	Dysport 100 jedinica (N=151)	Placebo (N=152)
Srednja redukcija (SD)	-0.814 (0.239) *#	-0.769 (0.257)	-0.051 (0.546)
% redukcije	81.4	76.9	5.1
Mediana redukcije [opseg]	-0.900 [-1.000; 0.545]	-0.845 [-1.000; 0.835]	-0.110 [-0.917; 3.079]

PCF = funkcija proporcionalne promene/proportional change function; SD = standardna devijacija;

U = jedinica; vs = versus

*Paired t-test Dysport 200 jedinica vs placebo: $p < 0.0001$

#Paired t-test Dysport 200jedinica vs Dysport 100U: $p = 0.0416$

U istoj studiji sekundarni ishod je bila apsolutna produkcija znoja: lečenje sa 200 jedinica leka Dysport je rezultiralo prosečnim smanjenjem apsolutne produkcije znoja od 165 ± 112 mg/min do 24 ± 27 mg/min 2 nedelje posle injekcije, a 86,2% pacijenata je postiglo stopu apsolutnog znojenja manju od 50 mg/min. Lečenje sa 100 jedinica je rezultiralo prosečnim smanjenjem apsolutne produkcije znoja od 143 ± 111 mg/min do 31 ± 48 mg/min 2 nedelje posle injekcije, a 83,4% pacijenata je postiglo stopu apsolutnog znojenja manju od 50 mg/min. Lečenje placebo je rezultiralo prosečnim smanjenjem apsolutne produkcije znoja od 173 ± 131 mg/min do 143 ± 111 mg/min 2 nedelje posle injekcije, a 3,9% pacijenata je postiglo stopu apsolutnog znojenja manju od 50 mg/min.

Efikasnost je posmatrana do 48 nedelja. Naknadne injekcije u okviru otvorene studije praćenja su pokazale slično umanje znojenja iako je bilo nekih dokaza da trajanje efekta može trajati duže u naknadnim ciklusima lečenja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke studije sa botulinskim toksinom kod životinja uzrokuju probleme usled velike jačine, uključenih doza, velike molekulske mase jedinjenja i poteškoće obeležavanja toksina da bi se dobila dovoljna visokospecifična aktivnost. Studije koje su koristile toksin sa oznakom I¹²⁵ pokazale su da je receptor za vezivanje specifičan i saturabilan, kao i da visoka gustina receptora za toksin doprinosi visokoj potentnosti leka. Doze i vreme reakcije kod majmuna ukazuju da pri malim dozama postoji odlaganje dejstva 2-3 dana sa najjačim efektom između 5. i 6. dana nakon primene.

Vreme trajanja dejstva, mereno promenama linija oko oka i paralizom mišića varira od 2 nedelje do 8 meseci. Slična kinetika primećena je i kod ljudi, zavisna od procesa vezivanja toksina, transporta kroz nervnu membranu i promena neuromuskularnog transfera.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studiji hronične toksičnosti sprovedenoj kod pacova do 12 jedinica/životinji, nisu primećene naznake sistemske toksičnosti. Rezultati studija reproduktivne toksičnosti kod skotnih ženki pacova i zečeva kod kojih je primenjivan *Clostridium botulinum* tip A toksin-hemaglutinin kompleks u vidu intramuskularne injekcije jednom dnevno, u dozama od 6,6 jedinica/kg (79 jedinica/kg ukupne kumulativne doze) kod ženki pacova i 3.0 jedinice/kg (42 jedinice/kg ukupne kumulativne doze) kod ženki zečeva, nisu pokazali embrio/fetalnu toksičnost. Neuspeh implantacije pri dozama toksičnim za majku je primećen pri višim dozama kod obe vrste životinja. *Clostridium botulinum* tip A toksin-hemaglutinin kompleks nije pokazao teratogeno dejstvo ni kod zečeva ni kod pacova, a efekti nisu primećeni ni kod F1 generacije pacova tokom pre i postnatalne studije. Primećen je smanjen fertilitet kod mužjaka i ženki pacova usled smanjenog parenja koje je bilo posledica paralize mišića pri dozama od 29,4 jedinice/kg nedeljno kod mužjaka, kao i povećana stopa neuspeha implantacije kod ženki pri primeni doza od 20 jedinica/kg nedeljno (videti odeljak 4.6).

U pivotalnoj studiji pojedinačne doze, mladunci su pokazali blago odlaganje polne zrelosti (što nije uočeno u studiji sa ponovljenim doziranjem), kao efekat povezan sa smanjenjem telesne mase, dok posledične performanse zrelosti i plodnosti nisu bile promenjene. U pivotalnoj, juvenilnoj studiji sa ponovljenim doziranjem, pacovi su primali lek jednom nedeljno od 21. postnatalnog dana do 13. nedelje, što je uporedivo sa uzrastom dece od 2 godine do mlađe odrasle populacije (11 primena tokom 10 nedelja, do ukupne doze od približno 33 jedinice/kg), nisu uočeni neželjeni efekti na postnatalni rast (uključujući procenu skeleta), reproduktivni, neurološki i neurobihejvioralni razvoj.

U nekliničkim studijama efekti reproduktivne, juvenilne i hronične toksičnosti uglavnom su podrazumevali promene na mišićima u koje je primenjivana injekcija, a koje su nastale usled mehanizma dejstva *Clostridium botulinum* tip A toksin-hemaglutinin kompleksa.

Nije primećena iritacija oka nakon primene *Clostridium botulinum* tip A toksin-hemaglutinin kompleksa u oči kod zečeva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

albumin, humani (rastvor)
laktoza, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica:

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/ rekonstitucije: upotrebiti odmah.

Potvrđena je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon rekonstitucije u toku 24 sata, na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pripremljenog rastvora pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi trebalo da bude duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C - 8 °C, osim ukoliko se rekonstitucija ne vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvorena bočica:

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Rekonstituisani rastvor:

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije pogledati odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica zapremine 3 mL, od stakla hidrolitičke otpornosti tip I zatvorena zatvaračem za liofilizate (13 mm) od brombutil gume, preko koga je aluminijski zatvarač (13 mm) sa kružnom perforacijom u centru.

Spoljnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži dve bočice (2 x 500 LD50jed).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Prilikom pripreme i korišćenja rastvora leka Dysport, preporučuje se upotreba rukavica. Ukoliko Dysport, prašak ili rekonstituisan rastvor dođu u kontakt sa kožom ili sluzokožom, potrebno ih je dobro isprati vodom.

Uputstvo za rekonstituciju

Izloženi centralni deo gumenog čepa treba očistiti alkoholom pre ubadanja igle. Treba koristiti sterilne igle od 23 ili 25 G. Pripremljen rastvor se može primeniti intramuskularno, intradermalno ili supkutano.

Pripremljen rastvor je bistar, bez boje i mehaničkih onečišćenja.

Svaka bočica je namenjena samo za jednokratnu upotrebu.

Dysport, prašak za rastvor za injekciju se rastvara pre primene u 1 mL, 2,5 mL ili 5 mL 0,9 % rastvora natrijum-hlorida za injekcije, pri čemu se dobija rastvor koncentracije od 500, 200 ili 100 jedinica po mL rastvora.

Uputstva za rekonstituciju su data posebno za bočicu koja sadrži 500 jedinica. Dodavanjem određene zapremine rastvarača dobijaju se koncentracije specifične za upotrebu u svakoj pojedinačnoj indikaciji.

Dobijena doza jedinica po mL	Rastvarač* po bočici sa 500 jedinica
500 jedinica	1 mL
200 jedinica	2,5 mL
100 jedinica	5 mL

* 0,9 % rastvor natrijum-hlorida za injekcije, bez konzervansa

Za lečenje dinamičkog ekvinusnog deformiteta stopala usled spasticiteta kod pacijenata sa dečjom cerebralnom paralizom, kod kojih se doziranje vrši po jedinici telesne mase, dalje razblaživanje može biti potrebno da bi se postigla konačna zapremina za injekciju.

Odlaganje

Neposredno nakon primene, preostalu količinu rekonstituisanog leka, u bočici ili u špricu, potrebno je inaktivisati razblaženim rastvorom hipohloritne kiseline (1 %).

U slučaju prosipanja leka Dysport, za čišćenje treba upotrebiti krpu od upijajućeg materijala natopljen u razblaženom hipohloritnom kiselinom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O. BEOGRAD

Batajnički drum 5 A, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00966-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.12.2002.

Datum poslednje obnove dozvole: 20.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2019.