ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Разрешение № 20170212
РЕГ. НОМ. 73089 05-10-2026
ПРОМ. №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диспорт 300 U прах за инжекционен разтвор

Dysport 300 U powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 2 ml съдържа 300 единици (units) комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botulinum* тип A *(Clostridium botulinum* type A toxin-haemagglutinin complex).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Диспорт 300 U е показан за симптоматично лечение на фокална спастичност на:
- Горните крайници при възрастни;
- Долните крайници, засягаши глезенната става при възрастни пациенти след инсулт или травматично мозъчно увреждане;
- Динамична деформация на ходилото тип еквинус, дължаща се на спастичност при пациенти с детска церебрална парализа на възраст две или повече години;
- Горните крайници при пациенти с детска церебрална парализа на възраст две или повече години.

Диспорт е показан за лечение на уринарна инконтиненция при възрастни с неврогенна свръхактивност на детрузора, дължаща се на увреждане на гръбначния мозък (травматично или нетравматично) или множествена склероза, които редовно извършват чиста периодична катетеризация.

Диспорт е показан при възрастни за симптоматично лечение на:
- Спастичен тортиколис;
- Блефароспазъм;
- Лицев хемиспазъм;
- Аксиларна хиперхидроза.

Забележка:
Преди да започне лечение с Диспорт 300 U, пациентът трябва да бъде информиран, че съществуват и други възможности за лечение (медицински, хирургически) и че не всички пациенти отговарят на лечение с Диспорт 300 U. Някои пациенти могат също да получат само частично облекчаване на симптомите.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Единиците Диспорт са специфични за лекарствения продукт и не са заменими с други лекарствени продукти с ботулинов токсин.

Диспорт 300 U трябва да се прилага само от специално обучени лекари, с опит в лечението на съответната индикация и използването на необходимото оборудване в съответствие с националните насоки.
За инструкции относно разтварянето на праха за инжекционен разтвор, работа и изхвърляне на флаконите, моля, вижте точка 6.6.

Симптоматично лечение на фокална спастичност при възрастни:

Горен крайник

Дозировка
Дозировката при първоначални и последващи терапевтични сесии трябва да бъде определена индивидуално за всеки пациент въз основа на размера, броя и мястото на засегнатите мускули, тежестта на спастичност, наличието на локална мускулна слабост, отговора на пациента към предишно лечение и/или анамнеза за нежелани реакции свързани с Диспорт 300 U. При клинични изпитвания, дози от 500 U, 1000 U и 1 500 U са били разпределени между избрани мускули при дадена терапевтична сесия както е показано долу. Дози, по-високи от 1 000 U и до 1 500 U могат да бъдат прилагани когато раменните мускули също се инжектират.

Не повече от 1 ml трябва общо да бъде приложен на всяко едно място на инжектиране. Дози, превишаващи 1 500 U Диспорт не са изследвани при лечение на спастичност на горния крайник при възрастни.

Инжектирани мускули	**Препоръчана доза Диспорт (U)**
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100-200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100-200 U
Flexor Pollicis Longus	100-200 U
Adductor Pollicis	25-50 U
Brachialis	200-400 U
Brachioradialis	100-200 U
Biceps Brachii (BB)	200-400 U
Pronator Teres	100-200 U
Triceps Brachii (long head)	150-300 U
Pectoralis Major	150-300 U
Subscapularis	150-300 U
Latissimus Dorsi	150-300 U

Въпреки че действителните места на инжектиране могат да се определят чрез палпация, употребата на техника за определяне на инжектирането напр. електромиография, електрическа стимулация или ултразвук е препоръчителна за определяне на местата на инжектиране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Повторно лечение с Диспорт 300 U трябва да се приложи, когато ефектът от предишната инжекция е намалял, но не по-рано от 12 седмици след предишната инжекция. Мнозинството пациенти от клинични проучвания са били лекувани повторно след 12-16 седмици; някои пациенти, обаче са имали по-голяма продължителност на отговор, напр. 20 седмици. Степента и вида мускулна спастичност по време на повторното инжектиране може да изисква промени в дозата Диспорт 300 U и мускулите за инжектиране. Клинично подобрение може да се очаква една седмица след прилагане на Диспорт 300 U.

Долен крайник

Дозировка

Дози до 1500 U могат да се прилагат интрамускулно в една сесия на лечение. Точната дозировка в началната и последващите сесии на лечение трябва да се адаптира индивидуално въз основа на размера и броя на участващите мускули и тежестта на спастичността, като се вземат предвид също наличието на локална мускулна слабост и реакцията на пациента на предишно лечение. Общата доза обаче не трябва да надвишава 1500 U. Обикновено на всяко място на инжектиране трябва да се прилага не повече от 1 ml.

Мускул	Препоръчвана доза Диспорт (U)	Брой места за инжектиране на мускул
Дисталин		
Soleus muscle	300 – 550 U	2 - 4
Gastrocnemius		
Medial Head	100 – 450 U	1 - 3
Lateral Head	100 – 450 U	1 - 3
Tibialis posterior	100 – 250 U	1 - 3
Flexor digitorum longus	50 – 200 U	1 - 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 - 2
Flexor hallucis longus	50 – 200 U	1 - 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2

Степента и моделът на мускулна спастичност по време на повторно инжектиране може да наложи промяна в дозата на Диспорт 300 U и мускулите, които трябва да бъдат инжектирани.

Въпреки че действителното местоположение на местата на инжектиране може да бъде определено чрез палпация, използването на техники за насочване при инжектиране, напр. електромиография, електрическа стимулация или ултразвук, се препоръчва, за да се помогне за точното насочване на местата на инжектиране.

Повтарящо се лечение с Диспорт 300 U трябва да се прилага на всеки 12 до 16 седмици или през по-дълги периоди, ако е необходимо, въз основа на връщане на клиничните симптоми, и не по-рано от 12 седмици след предходната инжекция.

Горни и долни крайници

Ако се налага лечение на горните и долните крайници по време на една и съща лечебна сесия, дозата на Диспорт 300 U, която трябва да се инжектира във всеки крайник, трябва да бъде съобразена с индивидуалните нужди, без да се превишава общата доза от 1500 U.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години): Клиничният опит не сочи да има разлики в отговора между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Принципно, пациентите в старческа възраст трябва да бъдат наблюдавани за да се оцени тяхната поносимост към Диспорт.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

300 U, поради по-голямата честота на съпътстващи заболявания и прием на други лекарствени продукти от тези пациенти.

Начин на приложение
При лечение на фокална спастичност, засягаща горните крайници при възрастни Диспорт 300 флакон се разтваря с натриев хлорид за инжекции B.P. (0,9% w/v) до получаване на разтвор, с концентрация еквивалентна или на 100 единици на милилитър, 200 единици на милилитър или 500 единици на милилитър Диспорт.
Диспорт 300 U се прилага чрез интрамускулна инжекция в мускулите описани по-горе.

Фокална спастичност на долни и горни крайници при пациенти с детска церебрална парализа на възраст 2 или повече години

Дозировка
При лечение на комбинирана спастичност на горните и долните крайници при деца на възраст 2 или повече години, Вижте индивидуалните показания в точката за дозиране, т.е. лечение на фокална спастичност на горните крайници или на динамична деформация на ходилото при пациенти с детска церебрална парализа. Дозата Диспорт, която се инжектира за едновременно лечение, не трябва да превишава обща доза за терапевтична сесия 30 U/kg или 1000 U – което е по-малко.
Трябва да се обмисли повторно комбинирано лечение на горните и долните крайници след отслабване на ефекта от предишното инжектиране, но не по-рано от 12 до 16 седмици след предишната терапевтична сесия. Оптималното време до повторно лечение трябва да се избира въз основа на индивидуалния напредък и отговор към лечението.

Начин на приложение
При лечение на фокална спастичност при динамична деформация на ходилото или на горните крайници, свързана с церебрална парализа при деца, или комбинация от двете Диспорт се разтваря с инжекция натриев хлорид B.P. (0,9% w/v) (вижте също точка 6.6) и се прилага чрез интрамускулна инжекция, както е описано по-горе.

Динамична деформация на ходилото тип еквинус, дължаща се на спастичност при пациенти с детска церебрална парализа на възраст две или повече години

Дозировка
Дозировката при първоначални и последващи сесии на лечение трябва да бъде определена индивидуално за всеки пациент въз основа на размера, броя и мястото на засегнатите мускули, тежестта на спастичност, наличието на локална мускулна слабост, отговора на пациента към предишно лечение и/или анамнеза за нежелани реакции, свързани с ботулинови токсини.

Максималната обща доза Диспорт 300 U, прилагана за една сесия на лечение, не трябва да надвишава 15 единици/kg за едностранни инжекции на долния крайник или 30 единици/kg за двустранни инжекции. В допълнение общата доза Диспорт 300 U за сесия на лечение не трябва да надвишава 1000 U или 30 U/kg. Общата прилагана доза трябва да се разпредели между засегнатите спастични мускули на долния(-те) крайник(-ци). Когато е възможно, дозата трябва да се разпредели между повече от едно място на инжектиране за всеки отделен мускул. Не повече от 0,5 ml Диспорт 300 U трябва да се прилагат на всяко едно място на инжектиране. Вижте таблицата по-долу за препоръчителната дозировка.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Мускул	Препоръчителна дозова граница за мускул на един крак (U/kg телесно тегло)	Брой на местата за инжектиране на един мускул
Дистални		
Gastrocnemius	5 до 15 U/kg	До 4
Soleus	4 до 6 U/kg	До 2
Tibialis posterior	3 до 5 U/kg	До 2
Обща доза	До 15 U/kg/крак	

Въпреки че действителните места на инжектиране могат да се определят чрез палпация, употребата на техника за определяне на инжектирането, напр. електромиография, електрическа стимулация или ултразвук, е препоръчителна за определяне местата на инжектиране.

Повторно лечение с Диспорт 300 U трябва да се приложи, когато ефектът от предишната инжекция е намалял, но не по-рано от 12 седмици след предишната инжекция. Мнозинството пациенти от клинични проучвания са били лекувани повторно след 16 – 22 седмици; някои пациенти обаче са имали по-голяма продължителност на отговор, напр. 28 седмици. Степента и вида мускулна спастичност по време на повторното инжектиране може да изисква промени в дозата Диспорт 300 U и мускулите за инжектиране.

<u>Начин на приложение</u>
При лечение на фокална спастичност на долните крайници, свързана с церебрална парализа при деца, Диспорт се разтваря с инжекция натриев хлорид В.Р. (0,9% w/v) (вижте също точка 6.6) и се прилага чрез интрамускулна инжекция, както е описано по-горе.

Фокална спастичност, засягаща горните крайници при пациенти с детска церебрална парализа на възраст две или повече години

<u>Дозировка</u>
Дозирането при първоначалния и последващите терапевтични сесии трябва да е индивидуално съобразено в зависимост от размера, броя и местоположението на засегнатите мускули, тежестта на спастичността, наличието на локална мускулна слабост, отговора на пациента към предишно лечение и/или историята на нежелани събития при ботулинови токсини.

Максималната доза Диспорт, прилагана в една терапевтична сесия чрез едностранно инжектиране, не трябва да превишава 16 U/kg или 640 U – което е по-малко. Когато се инжектира двустранно, максималната доза Диспорт в една терапевтична сесия не трябва да превишава 21 U/kg или 840 U – което е по-малко.
Общата прилагана доза трябва да се разпредели между засегнатите спастични мускули на горния/те крайник/ци. Не трябва да се прилагат повече от 0,5 ml Диспорт в което и да е място на еднократно инжектиране. За препоръки относно дозирането вижте таблицата по-долу:

Дозиране на Диспорт по мускули за педиатрична спастичност на горните крайници

Мускул	Препоръчителен диапазон на дозиране за мускул от горен крайник (U/kg телесно тегло)	Брой места за инжектиране на мускул
Brachialis	3 до 6 U/kg	До 2
Brachioradialis	1,5 до 3 U/kg	1
Biceps brachii	3 до 6 U/kg	До 2
Pronator teres	1 до 2 U/kg	1

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Pronator quadratus	0,5 до 1 U/kg	1
Flexor carpi radialis	2 до 4 U/kg	До 2
Flexor carpi ulnaris	1,5 до 3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus	1 до 2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1,5 до 3 U/kg	До 4
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0,5 до 1 U/kg	1
Adductor pollicis	0,5 до 1 U/kg	1
Обща доза	**До 16 U/kg в един горен крайник (до 21 U/kg, ако се инжектират и двата горни крайника)**	

Въпреки, че действителното местоположение на местата на инжектиране може да бъде определено чрез палпация, за насочване към местата на инжектиране се препоръчва използване на техники за насочване при инжектиране, напр. електромиография, електрическа стимулация или ултразвук.

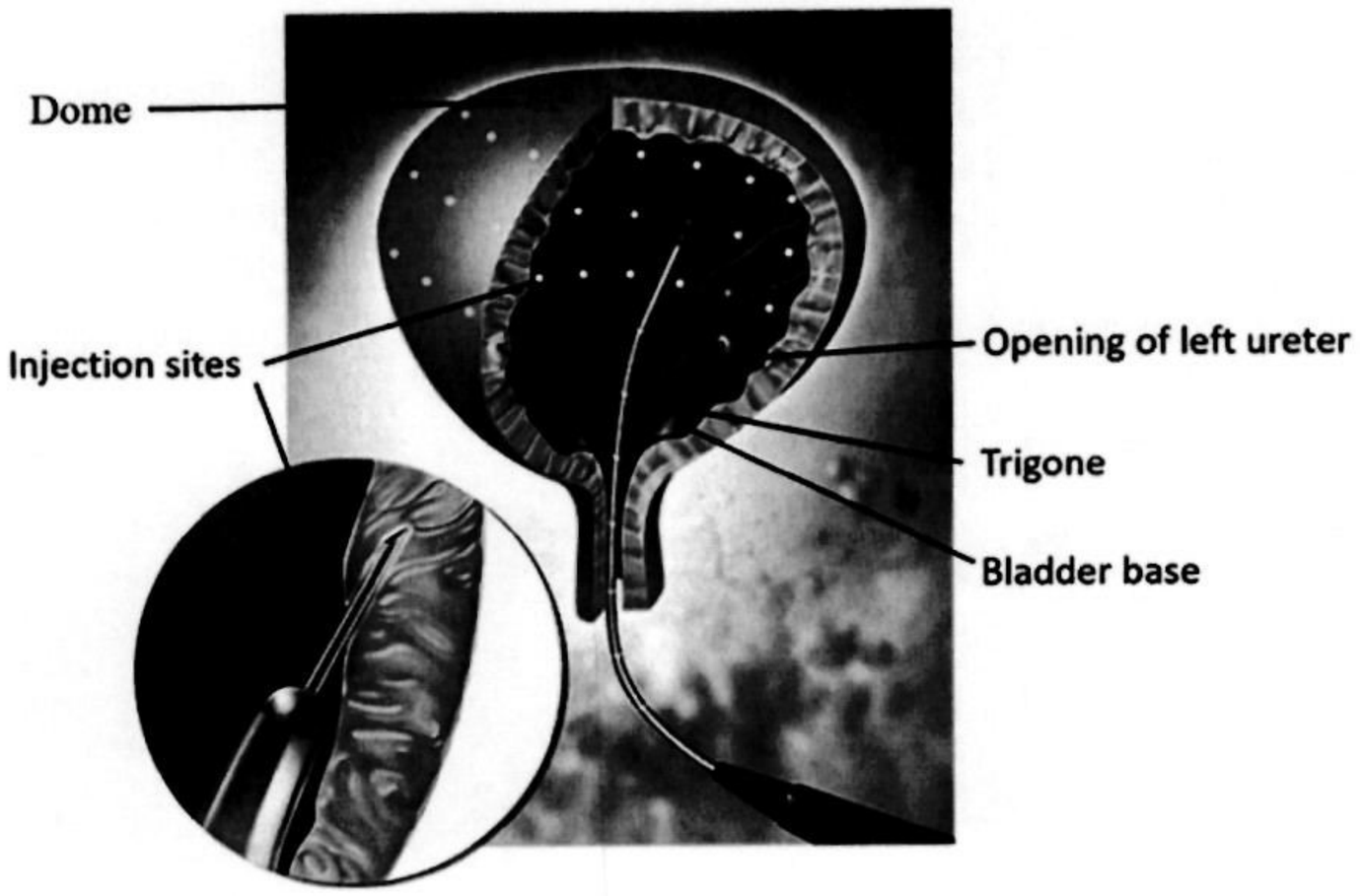
Повторно лечение с Диспорт трябва да се приложи след отслабване на ефекта от предишното инжектиране, но не по-рано от 16 седмици след него. Повечето от пациентите в клиничното проучване са преминали повторно лечение след 16 – 28 седмици. Продължителността на отговора при някои пациенти, обаче, е по-голяма – т.е. 34 или повече седмици. Степента и моделът на мускулна спастичност по време на повторно инжектиране може да наложи промяна в дозата на Диспорт и мускулите, които трябва да бъдат инжектирани.

<u>Начин на приложение</u>
При лечение на фокална спастичност на горните крайници, свързана с церебрална парализа при деца, Диспорт се разтваря с инжекция натриев хлорид В.Р. (0,9% w/v) (вижте също точка 6.6) и се прилага чрез интрамускулна инжекция, както е описано по-горе.

Уринарна инконтиненция, дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора:

Дозировка
Препоръчителната доза е 600 U. В случай на недостатъчен отговор или при пациенти с тежко протичане на заболяването (напр. според тежестта на признаците и симптомите и/или уродинамичните параметри) може да се използва доза от 800 U.
Диспорт трябва да се прилага при пациенти, които редовно извършват чиста периодична катетеризация.
Общата приложена доза трябва да се разпредели в 30 интрадетрузорни инжекции, равномерно разпределени по целия детрузорен мускул, като се избягва тригонът. Диспорт се инжектира чрез гъвкав или твърд цистоскоп и всяка инжекция трябва да бъде на дълбочина приблизително 2 mm, като на всяко място се доставя по 0,5 ml. При последното инжектиране трябва да се инжектират приблизително 0,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се гарантира, че е доставена пълната доза.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •



Трябва да бъде започнат прием на профилактични антибиотици в съответствие с местните указания и протоколи или както се прилагат в клиничните проучвания (вж. раздел 5.1).

Лекарствените продукти с антикоагулантен ефект трябва да бъдат спрени поне 3 дни преди прилагането на Диспорт и да бъдат започнати отново едва в деня след прилагането. Ако е медицински показано, могат да се приложат нискомолекулни хепарини 24 часа преди прилагането на Диспорт.
Преди инжектирането може да се приложи локална анестезия на уретрата или лубрикиращ гел, за да се улесни удобното поставяне на цистоскопа. Ако е необходимо, може да се използва и интравезикална инстилация на разреден анестетик (със или без седация) или обща анестезия. Ако се извършва инстилация с локален анестетик, разтворът на локалния анестетик трябва да се дренира, след което пикочният мехур да се инстилира (изплакне) с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и отново да се дренира, преди да се продължи с процедурата по интрадетрузорно инжектиране.
Преди инжектирането пикочният мехур трябва да се инстилира с достатъчно количество разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за инжектиране, за да се постигне адекватна визуализация за инжектиране.
След поставянето на всички 30 интрадетрузорни инжекции, разтворът на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за инжектиране, използван за визуализация на стената на пикочния мехур, трябва да се дренира. Пациентът трябва да бъде наблюдаван поне 30 минути след инжектирането.
Началото на ефекта обикновено се наблюдава в рамките на 2 седмици след лечението. Повторното лечение с Диспорт трябва да се приложи, когато ефектът от предишното инжектиране е намалял, но не по-рано от 12 седмици след предишното инжектиране. Средното време до повторното лечение при пациенти, лекувани с Диспорт в клиничните проучвания (вж. раздел 5.1), е между 39 и 47 седмици, въпреки че може да се наблюдава по-дълга продължителност на отговора, тъй като повече от 40% от пациентите не са оттеглени до 48-та седмица.

Деца: Няма потвърждение на безопасността и ефикасността на Диспорт за лечение на уринарна инконтиненция, дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора (NDO), при деца (под 18 години).

<u>Метод на приложение</u>
Диспорт се прилага чрез интрадетрузорна инжекция, както е описано по-горе.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При лечение на уринарна инконтиненция, дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора, Диспорт се разтваря в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се получи 15 ml разтвор, съдържащ 600 единици или 800 единици. За инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте раздел 6.6.

Спастичен тортиколис при възрастни

<u>Дозировка</u>

Препоръчителните дози за лечение на тортиколис са приложими за възрастни от всички възрасти при условие, че са с нормално тегло и липсват данни за намалена мускулна маса на врата. Може да е подходяща по-ниска доза, ако пациентът е с подчертано ниско тегло или при пациенти в старческа възраст, с понижена мускулна маса.

Препоръчителната начална доза за лечение на спастичен тортиколис е 500 единици, разделени на отделни дози и приложени в двата или трите най-активни мускули на врата.

При следващо приложение дозите могат да се коригират в зависимост от клиничния отговор и наблюдаваните нежелани реакции. Дози в диапазона 250-1000 единици са препоръчителни, въпреки че по-високите дози може да се придружават от нежелани реакции, особено дисфагия. Максималната приложена доза не трябва да надвишава 1000 единици. Инжекциите могат да се повтарят приблизително на всеки 16 седмици или както се налага за поддържане на отговор, но не по-често от всеки 12 седмици.

- При ротационен тортиколис 500 единици се разпределят чрез въвеждане на 350 единици в мускул. *splenitis capitis*, ипсилатерално на посоката на въртене на брадичката/главата и 150 единици в мускул *sternomastoideus*, контралатерално на посоката на ротация.

- При латероколис 500-те единици се разпределят чрез въвеждане на 350 единици в ипсилатералния мускул *splenius capitis* и 150 единици в ипсилатералния мускул *sternomastoid*. В случаите, свързани с повдигане на рамото, ипсилатералният мускул *trapezoid* или *levator scapulae* могат също да се нуждаят от лечение в зависимост видима хипертрофия на мускула или от електромиографските (ЕМГ) находки. Когато е наложително инжектиране на трите мускула, 500 единици се разпределят както следва: 300 единици в *splenius capitis*, 100 едници в *sternomastoid* и 100 единици в третия мускул.

- При ретроколис 500 единици се разпределят чрез приложение на 250 единици във всеки от мускулите *splenius capitis*. Билатералните инжекции на *splenius capitis* може да увеличат риска от мускулна слабост на врата.

- Лечението на всички други форми на тортиколис е до голяма степен зависимо от познанията на специалиста и ЕМГ за определяне и назначаване на 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 и за определяне на мястото на инжектиране в дълбоки мускули или при пациенти с наднормено тегло и при трудно палпируеми мускули на врата.

Деца: Безопасността и ефикасността на продукта при лечение на спастичен тортиколис при деца не са доказани.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

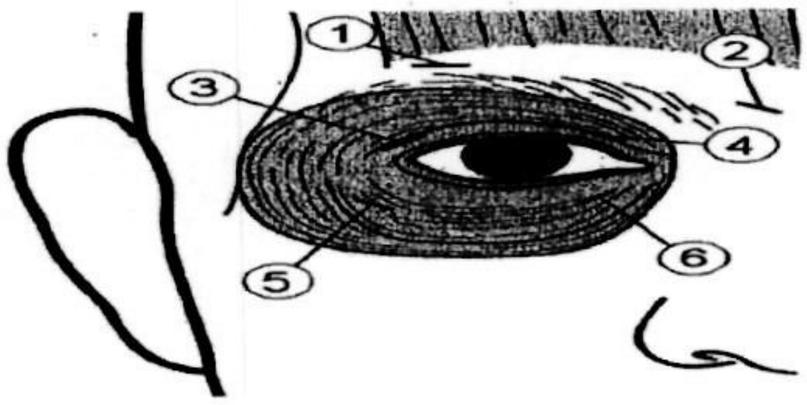
Начин на приложение
За лечение на спастичен тортиколис, Диспорт 300 U флакон се разтваря с 0,6 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид B.P. (0,9% w/v) до получаване на разтвор, съдържащ 500 единици на ml Диспорт. Диспорт 300 U се прилага чрез интрамускулна инжекция както е описано по-горе.

Блефароспазъм и лицев хемиспазъм при възрастни

Дозировка
При лечение на унилатерален блефароспазъм, препоръчителната доза е 40 единици за око. При следващата сесия на лечение дозировката трябва да се коригира спрямо клиничния отговор и наблюдаваните странични ефекти. Увеличаване на дозата до 80 единици на око е може да доведе до по-голяма продължителност на ефекта, но може и да увеличи страничните ефекти, по-специфично птоза.
При лечение на блефароспазъм и хемифациален спазъм, максималната използвана доза не трябва да надвишава общата от 120 единици на око.

Инжектиране на 10 единици (0,05 ml) медиално и 10 единици (0,05 ml) латерално трябва да се извърши в мястото, съединяващо пресептalните и орбиталните части на горните (3 и 4) и долните орбикуларни очни мускули (5 и 6) на всяко око.

За да се намали риска от птоза, трябва да се избягва инжектиране в близост до *levator palpebrae superioris*.



При инжектиране на горния клепач иглата трябва да се насочи далеч от центъра му, за да се избегне *levator* мускулът. По-горе е приложена диаграма, с цел да улесни поставянето на инжекциите. Облекчаването на симптомите може да се очаква да започне в рамките на два до четири дни с максимален ефект в рамките на две седмици.

Инжекциите трябва да се повтарят приблизително на всеки дванадесет седмици или както се налага за предотвратяване на повторна поява на симптомите, но не по-често от всеки дванадесет седмици. При такива последващи приложения, ако отговорът след първоначалното лечение се счита за незадоволителен, дозата на око може да се увеличи както следва: 60 единици (10 единици (0,05 ml) медиално и 20 единици (0,1 ml) латерално); 80 единици (20 единици (0,1 ml) медиално и 20 единици (0,1 ml) латерално) или до 120 единици: 20 единици (0,1 ml) медиално 40 единици (0,2 ml) латерално над и под всяко око по начина описан по-горе. Допълнителни места в мускул *frontalis* над веждата (1 и 2) също могат да се инжектират, ако спазмите там пречат на зрението.

При случаи на унилатерален блефароспазъм, приложението на инжекции трябва да се ограничи до засегнатото око. Пациенти с хемифациален спазъм трябва да се лекуват както при унилатерален блефароспазъм. Препоръчителните дози са приложими за възрастни от всички възрасти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

включително в старческа възраст.

Деца: Безопасността и ефикасността на продукта при лечение на блефароспазъм и хемифациален спазъм при деца не са доказани.

Начин на приложение
При лечение на блефароспазъм и хемифациален спазъм Диспорт 300 U флакон се разрежда с 1,5 ml инжекционен натриев хлорид BP (0,9% w/v) до получаване на разтвор, съдържащ 200 единици на милилитър от Диспорт 300 U. Диспорт 300 U се прилага чрез подкожна инжекция медиално и латерално в мястото на съединяване на пресептални и орбитални части на горните и долните *orbicularis oculi* мускули на очите.

Аксиларна хиперхидроза

Дозировка
Началната препоръчителна доза е 100 единици на аксила. Ако желаният ефект не е постигнат с такава доза, могат да се приложат до 200 единици на аксила при последващите инжектирания. Максималната приложена доза не трябва да надвишава 200 единици за аксила.

Зоната за инжектиране трябва да се определи предварително като се използва йод-нишестен тест. Двете аксили трябва да бъдат старателно почистени и дезинфекцирани. След това се поставят интрадермални инжекции на 10 места, като на всяко място се прилагат по 10 единици (т.е. 100 единици на аксила). Максималният ефект трябва да се види до две седмици след инжектирането. В повечето случаи препоръчителната доза ще осигури адекватно потискане на потната секреция за приблизително 1 година. Времето за следващото приложение трябва да се определя индивидуално, когато клиничният ефект от предишна инжекция намалее и лекуващият лекар прецени, че е необходимо. Инжекциите не трябва да се повтарят по-често от всеки 16 седмици. Има известни доказателства за кумулативен ефект при многократно приложение, така че времето за всяко лечение за даден пациент трябва да се определи индивидуално.

Деца: Безопасността и ефикасността на продукта при лечение на аксиларна хиперхидроза при деца не е доказана.

Начин на приложение
Откритата централна част на гумената запушалка трябва да се почисти със спирт непосредствено преди пробиване. Трябва да се използва стерилна игла с размер 23 или 25.

При лечение на аксиларна хиперхидроза Диспорт 300 U флакон се разрежда с 1,5 ml разтвор на натриев хлорид B.P. (0,9% w/v) до получаване на разтвор, съдържащ 200 единици на ml Диспорт и се прилага чрез интрадермална инжекция на десет места за аксила, когато се лекува аксиларна хиперхидроза.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Инфекция на пикочните пътища по време на лечението за контрол на уринарна инконтиненция, дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диспорт 300 U трябва да се прилага само от специално обучени лекари.

Докладвани са нежелани реакции, настъпващи като резултат от разпределението на ефекта на токсина до места, отдалечени от мястото на инжектиране (вж. точка 4.8). При пациенти, лекувани с терапевтични дози може да се прояви прекомерна мускулна слабост. Рискът от поява на такива реакции може да бъде намален като се използва възможно най-ниската ефективна доза и не се превишава максималната препоръчителна доза.

След лечение с с ботулинов токсин А или В са докладвани много редки случаи на смърт, понякога свързани с дисфагия, пневмопатия (**която включва, но не се ограничава до диспнея, дихателна недостатъчност, респираторен арест**) и/или при пациенти със значителна астения.

Пациенти със заболявания, водещи до нарушено нервно-мускулно провеждане, трудности при преглъщане или дишане са с по-висок риск от настъпване на такива реакции. При такива пациенти, лечението трябва да се провежда под контрола на специалист и само ако ползата от лечението превишава риска.

Диспорт 300 U трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с вече съществуващи проблеми при преглъщане и дишане, тъй като те могат да се влошат след разпределение на ефекта на токсина в съответните мускули. В редки случаи настъпва аспирация, което представлява риск при лечение на пациенти, които имат хронично респираторно нарушение.

Диспорт 300 U трябва да се използва само с повишено внимание и под строг медицински контрол при пациенти с клинични или субклинични доказателства за изразено увредено нервно-мускулно провеждане (като напр. миастения гравис). При такива пациенти може да се прояви увеличена чувствителност към продукти като Диспорт 300 U, които могат да причинят значителна мускулна слабост.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на възрастни пациенти, особено на стари хора, с фокална спастичност, засягаща долните крайници, които могат да бъдат изложени на повишен риск от падане.
В плацебо-контролирани клинични проучвания, при които пациентите са били лекувани за спастичност на долните крайници, 9,4% (Dysport 1000 U), 6,3% (Dysport 1500 U) и 3,7% (плацебо) от пациентите са претърпели падания.
При пациенти в напреднала възраст ≥65 години, честотата на падане е 10,4% при пациенти, лекувани с Диспорт, спрямо 7,3% в групата на плацебо.

Съобщава се за сухота в очите при употреба на Диспорт 300 U в околоочните области (вж. точка 4.8). Важно е внимание към този страничен ефект, тъй като сухите очи могат да предразположат към нарушения на роговицата. Може да са необходими защитни капки, маз, затваряне на окото чрез лепенка или други средства за предотвратяване на нарушения на роговицата.

Препоръчителните за Диспорт 300 U дозировка и честота на приложение не трябва да бъдат превишавани (виж точка 4.2).

Пациентите и хората, които се грижат за тях трябва да бъдат предупредени, че е необходимо да се потърси незабавна лекарска помощ в случай на проблеми с преглъщане, както и при говорни или респираторни проблеми.



Диспорт 300 U не трябва да се използва за лечение на спастичност при пациенти, които са развили фиксирана контрактура.

Както всяка мускулна инжекция, Диспорт 300 U трябва да се използва само когато е крайно наложително при пациенти с удължено време на кървене или при инфекция/възпаление на указаното(ните) място(а) на инжектиране.

Може да възникне автономна дисрефлексия, свързана с процедурата за лечение на неврогенна свръхактивност на детрузора. Може да се наложи незабавна медицинска помощ.

Трябва да се внимава, при прилагането на Диспорт 300 U, където целевият мускул показва атрофия. Съобщавани са случаи на мускулна атрофия след употреба на ботулинов токсин (вж. точка 4.8).

Диспорт 300 U трябва да се използва за лечение само на един пациент за една сесия. Количеството останал неизползван продукт трябва да се изхвърли в съответствие с точка 6.6 (специални предпазни мерки при употреба, изхвърляне и работа). Трябва да се вземат специални предпазни мерки при приготвяне и приложение на продукта, както и при инактивирането и изхвърлянето на неизползвания приготвен разтвор (вж. точка 6.6).

Този продукт съдържа малко количество човешки албумин. Рискът от предаване на инфекции не може да бъде изключен с абсолютна сигурност след използване на човешка кръв и кръвни продукти.

Рядко е наблюдавано образуване на антитела срещу ботулинов токсин при пациенти, на които се прилага Диспорт 300 U. В клиничен смисъл, може да се предполага наличие на неутрализиращи антитела при значително влошаване на отговора към терапията и/или при постоянна необходимост от увеличени дози. Рискът от образуване на антитела се увеличава, когато се използват високи дози Диспорт и когато интервалите между инжекциите са кратки. При всички показания интервалът между инжекциите трябва да бъде най-малко 3 месеца и не трябва да се прилагат бустерни инжекции.

<u>Педиатрична употреба</u>
За лечение на спастичност, свързана с церебрална парализа при деца, Диспорт 300 U трябва да се прилага единствено при деца на възраст 2 и над 2 години. При педиатрични пациенти с повече от едно заболяване, но предимно с церебрална парализа, много рядко се съобщават постмаркетингови съобщения за възможни ограничени разпространения на токсини. По принцип дозата, използвана в тези случаи, надвишава препоръчаната доза (виж точка 4.8), но са докладвани и случаи с далечно разпространение на токсина след прилагане на препоръчителната доза.

Има редки спонтанни съобщавания на смъртни случаи, понякога асоциирани с аспирационна пневмония при деца с тежка церебрална парализа след лечение с ботулинов токсин, включително след използване не по предназначение (например за зоната на шията). Трябва да се внимава изключително много при лечението на педиатрични пациенти със значителна неврологична дебилност, дисфагия или които са страдали от аспирационна пневмония или белодробно заболяване в близкото минало. Лечението при пациенти с лошо текущо здравно състояние трябва да бъде прилагано единствено ако се счита, че потенциалните ползи за отделния пациент са повече от рисковете.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефектите на ботулиновия токсин могат да се засилят от лекарствени продукти, влияещи директно или индиректно на нервно-мускулната функция и такива лекарствени продукти трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, лекувани с ботулинов токсин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Има ограничени данни от употребата на *Clostridium botulinum* токсин тип А-хемаглутинин комплекс при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, освен при високи дози, причиняващи токсичност при майката (виж точка 5.3).

Диспорт 300 U трябва да се използва по време на бременност само ако ползите оправдават потенциалния риск за плода. Необходимо е повишено внимание при предписване на бременни жени.

Не е известно дали *Clostridium botulinum* токсин тип А – хемаглутинин комплекс се екскретира в човешката кърма. Екскрецията на *Clostridium botulinum* токсин тип А – хемаглутинин комплекс в млякото не е проучвано при животни. Употребата на *Clostridium botulinum* токсин тип А – хемаглутинин комплекс по време на кърмене не се препоръчва.

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; С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Общи
Следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти лекувани с Диспорт при различните индикации, включително блефароспазъм, лицев спазъм, тортиколис, фокална спастичност, засягаща горните и долните крайници при възрастни, спастичност, свързана с церебрална парализа, аксиларна хиперхидроза и уринарна инконтиненция, дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора:

Системо-органен клас	**Нежелана реакция**	**Честота**
Нарушения на нервната система	Невралгична амиотрофия	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Нечести
	Обрив	Редки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас	**Нежелана реакция**	**Честота**
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Локална мускулна слабост	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, умора, грипоподобно заболяване, болка/насиняване в мястото на инжектиране	Чести

В допълнение са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции, специфични за отделните показания:

Симптоматично лечение на фокална спастичност при възрастни

Горен крайник

Следните нежелани реакции са наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с Диспорт при фокална спастичност, засягаща горните крайници:

Системо-органен клас	**Нежелана Реакция**	**Честота**
Стомашно-чревни нарушения	Дисфагия*	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост мускулно-скелетна болка, болка в крайниците	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране (като напр. болка, еритема, подуване и др.), астения, умора, грипоподобни симптоми	Чести

* Честотата за дисфагия е получена от сборни данни от open-label проучвания. Дисфагия не е наблюдавана в двойно-слепи проучвания при показанието спастичност на горните крайници при възрастни.

Долен крайник

Следните нежелани реакции са наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с Диспорт за фокална спастичност, засягаща долните крайници.

Системо-органен клас	**Нежелана Реакция**	**Честота**
Стомашно-чревни нарушения	Дисфагия	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост, миалгия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, умора, грипоподобни заболявания, реакции на мястото на инжектиране (болка, посиняване, обрив, пруритус)	Чести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас	Нежелана Реакция	Честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	Чести

<u>При едновременно лечение на горни и долни крайници с Диспорт 300 U при обща доза до 1500 U няма данни за безопасност в допълнение към тези, които се очакват при лечение на мускулите или на горните, или на долните крайници.</u>

<u>Динамична деформация на ходилото тип еквинус при пациенти с детска церебрална парализа на възраст две или повече години</u>

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с Диспорт при спастичност на крака, дължаща се на церебрална парализа:

Системо-органен клас	Нежелана Реакция	Честота
Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителна тъкан	Миалгия, мускулна слабост	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Незадържане на урина (инконтиненция)	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване, реакции на мястото на инжектиране (като например, болка, еритема, посиняване), нетипична походка, умора	Чести
	Астения	Нечести
Наранявания. отравяния и усложнения. възникнали в резултат на интервенции	Падане	Чести

<u>Фокална спастичност на горни крайници при педиатрични пациенти с детска церебрална парализа на възраст 2 или повече години</u>

Следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с Диспорт за спастичност на горните крайници, дължаща се на церебрална парализа.

Системо-органен клас	Нежелана Реакция	Честота
Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителна тъкан	Мускулна слабост, миалгия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване, умора, реакции на мястото на инжектиране (напр. екзема, посиняване, болка, подуване, обрив)	Чести
	Астения	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Чести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

<u>Едновременно лечение на спастичност на горни и долни крайници при пациенти с детска церебрална парализа на 2 или повече години</u>

Няма налични данни от плацебо-контролирани клинични изпитвания. Според съществуващите данни броят на свързаните с лечението нежелани реакции при дози до 30 U/kg или 1000 U – което е по-малко – не е по-голям от този при самостоятелно лечение на мускулите на горния или долния крайник.

<u>Уринарна инконтиненция, дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора</u>

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана лекарствена реакция**
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на пикочните пътища[а,б]
	Чести	Бактериурия[а]
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Хипоестезия
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Запек
Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителна тъкан	Нечести	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Хематурия [а]
	Нечести	Задръжка на урина[в]
	Нечести	Кръвоизлив на уретрата
	Нечести	Кръвоизлив на пикочния мехур
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Чести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и усложнения на мястото на приложение		
	Чести	Пирексия
	Нечести	Болки в пикочния мехур [а]
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Автономна дисрефлексия [а]

[а]може да се дължи на процедурата
[б] В основните двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания през първите 2 седмици след лечението са докладвани инфекции на пикочните пътища при 4,0% от пациентите, лекувани с Диспорт, и 6,2% от пациентите, лекувани с плацебо. Инфекциите на пикочните пътища могат да доведат до пиелонефрит.
[в]може да възникне, ако пациентите имат неподходящ график за катетеризация

<u>Спастичен тортиколис при възрастни</u>

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с Диспорт за спастичен тортиколис.

Системо-органен клас	**Нежелана Реакция**	**Честота**
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност, лицева пареза	Чести
Нарушения на очите	Размазано виждане, намаляване на зрителната острота	Чести
	Двойно виждане, птоза	Нечести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас	**Нежелана Реакция**	**Честота**
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония, диспнея	Чести
	Аспирация	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Дисфагия, сухота в устата	Много чести
	Гадене	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост	Много чести
	Болка във врата, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна скованост	Чести
	Мускулна атрофия, смущения в челюстта	Нечести

Дисфагията е дозозависима и се е проявявала най-често след инжектиране в мускула *sternomastoid*. Може да се наложи диета с предимно меки храни до утихване на симптомите.

<u>Блефароспазъм и лицев хемиспазъм</u>
Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с Диспорт за блефароспазъм и лицев хемиспазъм.

Системо-органен клас	**Нежелана Реакция**	**Честота**
Нарушения на нервната система	Лицева пареза	Чести
	Парализа на VII черепно-мозъчен нерв	Нечести
Нарушения на очите	Птоза	Много чести
	Диплопия, сухота в очите, увеличена сълзна секреция	Чести
	Офталмоплегия	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Едем на клепача	Чести
	Ентропион	Редки

Нежеланите реакции могат да се появят след дълбока или неправилно поставена инжекция Диспорт 300 U, което временно би парализирало другите близки 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
Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с Диспорт за аксиларна хиперхидроза.

<u>Системо-органен клас</u>	**<u>Нежелана Реакция</u>**	**<u>Честота</u>**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Компесаторно потене	Чести

<u>Постмаркетингов опит</u>
Профилът на нежеланите реакции, съобщавани на компанията по време на постмаркетинговата употреба, отразява фармакологичните свойства на продукта.

Системо-органни класове	**Нежелана реакция**	**Честота**
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Хипоестезия	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна атрофия	С неизвестна честота

Нежеланите реакции, получени в резултат на разпространяване на ефекта на токсина към отдалечени спрямо инжектирането места, са докладвани в постмаркетинговите условия както за възрастни, така и за педиатрични популации.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Прекомерни дози могат да причинят отдалечена от мястото на инжектиране и пълна невромускулна парализа. Предозирането може да доведе до повишен риск от попадане на невротоксина в кръвния поток и причини усложнения, свързани с ефекта на отравяне с ботулин след перорална употреба (например дисфагия и дисфония). Може да се наложи подпомагане на дишането в случаите когато прекомерни дози причинят парализа на респираторните мускули. Препоръчва се общи поддържащи мероприятия.

В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде наблюдаван периодично за всякакви признаци и/или симптоми на прекомерна мускулна слабост или мускулна парализа. При необходимост, трябва да се започне симптоматично лечение.

Симптомите на предозиране може да не се появят непосредствено след инжектиране. В случай на инцидентно инжектиране или поглъщане, пациентът трябва да бъде под лекарско наблюдение в рамките на няколко седмици за всякакви признаци и/или симптоми на прекомерна мускулна слабост или мускулна парализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други мускулни релаксанти, периферни релаксанти
АТС код: M03AX01

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

След интрадетрузорно инжектиране за лечение на неврогенна свръхактивност на детрузора токсинът въздейства върху еферентните пътища на детрузорната активност чрез инхибиране на освобождаването на ацетилхолин. Освен това токсинът може да инхибира аферентните невротрансмитери и сензорните пътища.

Симптоматично лечение на фокална спастичност при възрастни пациенти

Горен крайник
Ефикасността и безопасността на Диспорт при лечение на горен крайник са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, което е включвало 238 пациенти (159 на Диспорт и 79 на плацебо) със спастичност на горен крайник, при които са минали поне 6 месеца от мозъчен инсулт или мозъчна травма.
Основният показател за ефективност е мускулният тонус на основната целева мускулна група (ОЦМГ) през седмица 4, измерен чрез Modified Ashworth Scale (MAS), като първият вторичен критерий е общата оценка на лекаря (Physician Global Assessment (PGA)) на отговора спрямо лечението. Главните резултати, постигнати през седмица 4 и седмица 12, са показани по-долу:

	Седмица 4			Седмица 12		
	Плацебо (N=79)	Диспорт (500 единици) (N=80)	Диспорт (1000 единици) (N=79)	Плацебо (N=79)	Диспорт (500 единици) (N=80)	Диспорт (1000 единици) (N=79)
LS средна промяна от изходната стойност в мускулния тонус на ОЦМГ чрез MAS	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n=75	-0,7** n=76	-0,8** n=76
LS средна PGA на отговора спрямо лечението	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n=75	0,5 n=76	1,0* n=76
LS средна промяна от изходната стойност в мускулния тонус на флексорите на китката чрез MAS	-0,3 n=54	-1,4** n=57	-1,6** n=58	-0,3 n=52	-0,7* n=54	-0,9* n=56

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

LS средна промяна от изходната стойност в мускулния тонус на флексорите на пръстите чрез MAS	-0,3 n=70	-0,9* n=66	-1,2** n=73	-0,1 n=67	-0,4* n=62	-0,6* n=70
LS средна промяна от изходната стойност в мускулния тонус на флексорите на лакътя чрез MAS	-0,3 n=56	-1,0* n=61	-1,2** n=48	-0,3 n=53	-0,7* n=58	-0,8* n=46
Средна промяна от изходната стойност на мускулния тонус на екстензорите на рамото чрез MAS (1)	-0,4 n=12	-0,6 n=7	-0,7 n=6	0,0 n=12	-0,9 n=7	0,0 n=6
*p<0,05; ** p<0,0001; LS = най-малките квадрати (Least Square) (1) Не са правени статистически изследвания поради ниската честота на групите с лекарствен продукт и плацебо						

Извършено е оценяване според скалата на оценка на неспособността (Disability Assessment Scale [DAS]), за да се проучи ефекта на лечението върху функционални нарушения. Резултите на респондерите по DAS за основната цел на лечението (ITT Population) са показани по-долу:

Група	Седмица 4 % респондери	Седмица 12 %респондери
Диспорт 500U	50,0 n=80 p = 0,13	41,3 n=76 p = 0,11
Диспорт 1000U	62,0 n=78 p = 0,0018	55,7 n=76 p = 0,0004
Плацебо	39,2 n=79	32,9 n=75

*Области, включени в DAS, са хигиена, позиция на крайника, обличане и болка.

Както 500 U, така и 1000 U имат като резултат статистически подобрения през седмица 4 на ъгъла на спастичност и степента на спастичност, според оценяване по скалата Tardieu, във всички мускулни групи (флексори на пръстите, китката или лакътя) в сравнение с плацебо. Намаляването на степента на спастичност е значителна и през седмица 12 за всички мускулни групи при доза 1000U в сравнение с плацебо.

Данните показват статистическа значимост на подобренията на активния обхват на движение през 4-та седмица, след приложение на Диспорт 1000U изразени чрез клинично значими граници за мускулите на лакътя (+18,3 градуса), китката (+35,2 градуса) и пръстите (+11,8 градуса), както при

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

групата с плацебо липсва подобрение. Диспорт 500U показва подобни благоприятни ефекти върху активния обхват на движение на мускулите на пръстите.

Установена е по-висока статистическа достоверност на подобренията при поставяне на шина на изследваните субекти, в групите третирани с Диспорт 1000 U и 500 U през 4 и 12 седмица, в сравнение с групата, в която е използвано плацебо.

Долен крайник

Ефикасността и безопасността на Диспорт за лечение на спастичността на долните крайници са оценени в централно, рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 385 пациенти след инсулт и мозъчно увреждане (255 на DYSPORT и 130 лекувани с плацебо пациенти) със спастичност на долните крайници. Основната крайна точка беше оценката според Модифицираната скала на Ашуърт (Modified Ashworth Scale (MAS)), оценена в глезенната става.

Общият обем от 7,5 ml от Диспорт 1000 U (N = 127), Диспорт 1500 U (N = 128) или плацебо (N = 128) беше разделен между мускулите гастрокменума и солеус и най-малко още един мускул на долните крайници според клиничното представяне.

При оценката според MAS в глезена с разширение към коляното (включваща всички плантарни флексори) се наблюдава статистически значимо подобрение за 1500 U. При оценката според MAS в глезена със сгънато коляно (включваща всички плантарни флексори с изключение на гастрокнемиус) статистически значимо подобрение се наблюдава както за 1000 U, така и за 1500 U.

Подобренията в спастичността на глезенната става също бяха демонстрирани с използване на Скалата на Тардьо (Tardieu Scale (TS)) със статистически значими подобрения в степента на тежест на спастичността, наблюдавана както при дози от 1000 U, така и при 1500 U. Лечението с Диспорт е свързано също със статистически значимо клинично подобрение и при двете дози, измерено чрез оценката според Общата оценка на лекаря (Physician Global Assessment (PGA)).

След завършване на това проучване 345 пациенти влязоха в открито продължение на проучването, при което повторното лечение с Диспорт 1000 U или 1500 U беше определено от клиничните нужди. Участници със съпътстваща спастичност на горните крайници са имали възможност да бъдат инжектирани с Диспорт 500 U в засегнатия горен крайник, в допълнение към 1000 U в долен крайник, с максимална обща доза 1500 U. Подобренията на параметрите на ефикасността (MAS, PGA и TS), наблюдавани след 4 седмици на двойно-сляпо лечение с Диспорт в долен крайник, продължават да се подобряват при повторно лечение. Не се наблюдава подобряване на скоростта на ходене след еднократно лечение в двойно-сляпото проучване, но се наблюдава след повторно лечение.

Динамична деформация на ходилото тип еквинус, дължаща се на спастичност при пациенти с детска церебрална парализа на възраст две или повече години

Проведено е двойно-сляпо, плацебо-контролирано многоцентрово изпитване (Изпитване Y-55-52120-141) при деца с динамична деформация на ходилото тип еквус, дължаща се на спастичност при пациенти с церебрална парализа. Общо 235 лекувани или нелекувани спрямо ботулинов токсин пациенти с модифициран резултат по Ashworth (Modified Ashworth Score – MAS) от степен 2 или по-висок са били определени да получават Диспорт 10 единици/kg/крак, Диспорт 15 единици/kg/крак или плацебо. 41% от пациентите са лекувани двустранно, като в резултат са получавали доза Диспорт 20 единици/kg или 30 единици/kg. Основният показател за ефективност е средната промяна спрямо изходното ниво на MAS в плантарните флексори на глезена през Седмица 4. Вторичните показатели за ефективност са общата оценка на лекаря (Physicians Global

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Assessment – PGA) и средният резултат по скалата за постигане на целта (Goal Attainment Scaling – GAS) през Седмица 4. Пациентите са проследявани през поне 12 седмици след лечението за максимално 28 седмици. След приключване на проучването на пациентите е предложено да се включат в отворено удължено проучване (проучване Y-55-52120-147).

Промяна на MAS спрямо изходното ниво през Седмица 4 и Седмица 12, PGA и GAS през Седмица 4 и Седмица 12 (ITT популация)

Параметър	Плацебо (N=77)	ДИСПОРТ 10 U/kg/крак (N=79)	ДИСПОРТ 15 U/kg/крак (N=79)
LS средна промяна на MAS от изходната стойност в плантарните флексори на глезена			
Седмица 4	-0.5	-0.9 **	-1.0 ***
Седмица 12	-0.5	-0.8 *	-1.0 ***
LS среден резултат PGA на отговора спрямо лечението [b]			
Седмица 4	0.7	1.5 ***	1.5 ***
Седмица 12	0.4	0.8 *	1.0 **
LS среден резултат GAS [a]			
Седмица 4	46.2	51.5 ***	50.9 **
Седмица 12	45.9	52.5 ***	50.5 *

*** p≤ 0,05; **p≤ 0,003; *** p≤ 0,0006 в сравнение с плацебо; LS= най-малките квадрати (least square)**
[a] резулатът GAS измерва прогреса спрямо целите, които са избрани на изходното ниво от списък от дванадесет категории. Петте най-често избирани цели са подобряване на ходенето (70,2%), подобрен баланс (32,3%), намалена честота на падане (31,3%), намалена честота на препъване (19,6%) и подобрена издръжливост (17,0%).

Наблюдава се подобрение на спастичността на плантарните флексори на глезена, оценено по скалата на Tardieu. Степента на спастичност (Y) е статистически значимо подобрена, в сравнение с плацебо, както в групата с лечение с Диспорт 10 единици/kg/крак, така и в тази с 15 единици/kg/крак, през Седмица 4 и Седмица 12, а ъгълът на реакция (Xv3) е значителен при групата с Диспорт 10 единици/kg/крак през Седмица 12 и при групата с Диспорт 15 единици/kg/крак както през Седмица 4, така и през Седмица 12.

И двете групи, лекувани с Диспорт 10 единици/kg/крак и 15 единици/kg/крак, демонстрират значително подобрение спрямо изходното ниво в общия резултат по скалата за наблюдавана походка (Observational Gait Scale – OGS) през Седмица 4 в сравнение с плацебо и статистически значително по-висок брой пациенти са били с отговор на лечението за първоначален контакт с крак по OGS през Седмица 4 и Седмица 12.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Родителите са попълнили специфичния за състоянието Модул за ЦП за педиатрично качество на живот. Има статистически значимо подобрение спрямо изходното ниво на умора през Седмица 12 при групите, лекувани с Диспорт 10 единици/kg/крак и 15 единици/kg/крак, в сравнение с плацебо. При другите под-скали не са наблюдавани статистически значими подобрения.

След приключване на това изследване, 216 пациенти са се включили в отворено удължено проучване (Y-55-52120-147), в което са можели да получат повторно лечение според клиничната нужда. Както дисталните (прасец, солеус и заден пищял), така и проксималните (прасците и бедрените адуктори) мускули е можело да бъдат инжектирани, включително и инжекции на няколко нива. Ефикасността е наблюдавана при повторните терапевтични сесии в продължение на до 1 година, при оценяване по MAS, PGA и GAS.

Фокална спастичност, засягаща горни крайници при пациенти с детска церебрална парализа, на възраст две или повече години

Ефикасността и безопасността на Диспорт за лечение на спастичност на горни крайници при деца са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойнозаслепено, контролирано проучване, при което се сравняват дози 8 U/kg и 16 U/kg в избрания за проучването горен крайник спрямо контролна група, приемаща ниска доза 2 U/kg. В проучването са рандомизирани общо 212 пациенти със или без предишно лечение с ботулинови токсини, които имат спастичност на горните крайници поради церебрална парализа (оценка по модифицираната скала на Ашуърт (Modified Ashworth Scale – MAS) ≥ 2 в основната целева мускулна група (primary targeted muscle group – PTMG).

След първоначалното лечение е имало възможност да се прилагат до 3 допълнителни лечения с Диспорт в планирани дози 8 U/kg или 16 U/kg, въпреки че изследователят е можел да реши да увеличи или намали дозата (без да превишава 16 U/kg).

Общата доза Диспорт е инжектирана интрамускулно в засегнатите мускули на горния крайник, което включва PTMG от флексорите на лакътя или на китката, както и други мускули на горния крайник според проявата на заболяването. Не се е допускало прилагане на повече от 0,5 ml в мястото на инжектиране. Допускало се е обаче повече от едно място на инжектиране за мускул.

Първичният показател за ефикасност е средната промяна от изходното ниво на MAS в PTMG в седмица 6. Вторични показатели за ефикасност са средната глобална оценка на лекаря (Physicians Global Assessment – PGA) и средната оценка по скалата за постигане на целта (Goal Attainment Scale – GAS) в седмица 6.

Промяна на MAS спрямо изходното ниво в седмица 6 и седмица 16 при основната целева мускулна група (primary targeted muscle group – PTMG), PGA и GAS в седмица 6 и седмица 16 – терапевтичен цикъл 1 (рандомизирана популация)

	Диспорт 2 U/kg (N=71)	Диспорт 8 U/kg (N=70)	Диспорт 16 U/kg (N=71)
Оценка PTMG MAS			
Седмица 6			
Средна промяна на LS (95% CI)	-1,4 (-1,7, -1,2)	-1,9 (-2,1, -1,6)	-2,2 (-2,4, -2,0)
Разлика спрямо 2 U/kg (95% CI)		-0,4 (-0,8, -0,1)	-0,8 (-1,1, -0,5)
p-стойност		0,0093	< 0,0001
Седмица 16			
Средна промяна на LS (95% CI)	-0,9 (-1,2, -0,7)	-1,3 (-1,5, -1,0)	-1,5 (-1,7, -1,2)
Разлика спрямо 2 U/kg (95% CI)		-0,3 (-0,7, 0,0)	-0,8 (-1,1, -0,5)
p-стойност		0,0573	0,0008

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

С отговор по MAS, седмица 6 подобрение ≥ 1 степен Брой участници (%) Отношение на шансовете спрямо 2 U/kg (95% CI) p-стойност подобрение ≥ 2 степен, n (%) Брой участници (%) Отношение на шансовете спрямо 2 U/kg (95% CI) p-стойност подобрение ≥ 3 степен, n (%) Брой участници (%) Отношение на шансовете спрямо 2 U/kg (95% CI) p-стойност	 56 (78,9) 32 (45,1) 14 (19,7)	 61 (87,1) 1,7 (0,7, 4,2) 0,2801 47 (67,1) 2,4 (1,2, 4,8) 0,0129 25 (35,7) 2,3 (1,1, 5,1) 0,0326	 66 (93,0) 4,6 (1,4, 15,4) 0,0132 55 (77,5) 4,3 (2,0, 9,0) 0,0001 35 (49,3) 4,2 (1,9, 9,0) 0,0003
Оценка PGA Седмица 6 Средни LS (95% CI) Разлика спрямо 2 U/kg (95% CI) p-стойност Седмица 16 Средни LS (95% CI) Разлика спрямо 2 U/kg (95% CI) p-стойност	 1,6 (1,4, 1,9) 1,6 (1,3, 1,8)	 2,0 (1,7, 2,2) 0,3 (0,0, 0,7) 0,0445 1,5 (1,3, 1,8) -0,1 (-0,4, 0,3) 0,7797	 2,0 (1,7, 2,2) 0,3 (0,0, 0,7) 0,0447 1,7 (1,5, 2,0) 0,2 (-0,2, 0,5) 0,3880
Обща оценка GAS [a] Седмица 6 Средни LS (95% CI) Разлика спрямо 2 U/kg (95% CI) p-стойност Седмица 16 Средни LS (95% CI) Разлика спрямо 2 U/kg (95% CI) p-стойност	 51,2 (48,8, 53,6) 53,3 (50,6, 56,1)	 51,4 (48,9, 53,8) 0,2 (-3,2, 3,5) 0,9255 52,8 (50,1, 55,6) -0,5 (-4,3, 3,3) 0,7862	 52,3 (49,8, 54,7) 1,1 (-2,2, 4,4) 0,5150 54,6 (51,8, 57,4) 1,3 (-2,5, 5,0) 0,5039
LS – най-малки квадрати PTMG – основна целева мускулна група (флексори на лакътя или китката) [a] Четирите най-често избирани първични цели са достигане, хващане и пускане, използване на крайника за подпомагане на стабилността и по-голямо участие на засегнатата ръка в ежедневните дейности.			

Наблюдава се подобрение в спастичността в PTMG на флексорите на лакътя и китката, оценено по скалата на Tardieu. При флексорите на лакътя значително се подобрява ъгълът на хващане (Xv3) за Диспорт 8 U/kg и 16 U/kg в седмица 6 и седмица 16 в сравнение с Диспорт 2 U/kg. Степента на спастичност (Y) е статистически значима за Диспорт 16 U/kg в седмица 6 и седмица 16, но не и за Диспорт 8U/kg. При флексорите на китката за Диспорт 16 U/kg значително се подобряват ъгълът на хващане (Xv3) и степента на спастичност (Y) в седмица 6, но не и в седмица 16. Диспорт 8U/kg не показва статистически значим ефект в сравнение с Диспорт 2 U/kg.

Резултатите за първичния и вторичните показатели за ефикасност допълнително се подкрепят от положителни резултати по педиатричната скала за качество на живот (Paediatric Quality of Life Inventory) в модула за церебрална парализа.

В първия терапевтичен цикъл повечето участници, лекувани с Диспорт, преминават повторно лечение до седмица 28 (62,3% в групата на Диспорт 8 U/kg и 61,4% в групата на Диспорт 16 U/kg).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

въпреки че до седмица 34 не се налага лечение при над 24% от участниците и в двете терапевтични групи.

Уринарна инконтиненция, дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора:

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, многоцентрови основни клинични проучвания при пациенти с уринарна инконтиненция, дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора. Всички пациенти вече са използвали катетеризация за редовно изпразване на пикочния си мехур и са били неадекватно лекувани с перорални терапии; пациентите са били лекувани/нелекувани с ботулинов токсин като предходно интрадетрузорно лечение. В рамките на двете проучвания общо 485 пациенти с увреждане на гръбначния мозък (N=341) или с множествена склероза (N=144) са рандомизирани за получаване на Диспорт 600 U (N=162), Диспорт 800 U (N=161) или плацебо (N=162). Лечението е приложено цистоскопски, под формата на 30 равномерно разпределени интрадетрузорни инжекции, като се избягва тригонът.

Профилактичните антибиотици се прилагат от поне 3 дни преди прилагането на Диспорт и продължават да се приемат поне 3 дни след прилагането на Диспорт. След първоначалния курс на лечение пациентите могат да получат допълнителни курсове на лечение с Диспорт 600 U или Диспорт 800 U при изпълнение на критериите за повторен курс на лечение.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходното ниво до седмица 6 в броя на седмичните епизоди на уринарна инконтиненция. Вторичните крайни точки включват дела на пациентите без епизоди на уринарна инконтиненция до седмица 6 (100% намаление), промяната от изходното ниво до седмица 6 в обема на едно изпразване, редица уродинамични параметри (пълнеща цистометрия), въпросник за качеството на живот при инконтиненция (I-QOL; включва ограничително избягващо поведение, психосоциално въздействие и социално смущение) и генерално впечатление за отговора на лечението.
Резултатите от обобщените основни проучвания са представени в таблицата по-долу:

Първични и вторични крайни точки в обобщени основни проучвания (рандомизирана популация)

	Плацебо (N=162)	Диспорт 600 U (N=162)	Диспорт 800 U (N=161)
Седмични епизоди на уринарна инконтиненция			
Седмица 2			
Средна промяна на LS (SE)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Разлика спрямо плацебо (95% CI)		-8,6 (-12,2, -4,9)	-10,6 (-14,3, -7,0)
p-стойност		<0,0001	<0,0001
Седмица 6			
Средна промяна на LS (SE)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Разлика спрямо плацебо (95% CI)		-10,0 (-13,5, -6,5)	-10,9 (-14,4, -7,4)
p-стойност		<0,0001	<0,0001
Седмица 12			
Средна промяна на LS (SE)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Разлика спрямо плацебо (95% CI)		-11,3 (-15,2, -7,3)	-13,6 (-17,6, -9,7)
p-стойност		<0,0001	<0,0001

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Без епизоди на уринарна инконтиненция, седмица 6[a] Дял на лицата Отношение на шансовете спрямо плацебо (95% CI) p-стойност	2,9%	36,1% 18,9 (6,9, 51,9) <0,0001	28,8% 15,5 (5,6, 42,9) <0,0001
Максимален цистометричен капацитет (ml), седмица 6 [b] Средна промяна на LS (SE) Разлика спрямо плацебо (95% CI) p-стойност	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6) 168,5 (132,4, 204,7) <0,0001	175,8 (13,7) 179,8 (143,5, 216,1) <0,0001
Без неволни контракции на детрузора, седмица 6 [b] Дял на лицата Отношение на шансовете спрямо плацебо (95% CI) p-стойност	6,6%	44,0% 11,9 (5,3, 26,6) <0,0001	55,0% 18,6 (8,3, 41,7) <0,0001
Обем при първата неволна контракция на детрузора (ml), седмица 6 [b] Средна промяна на LS (SE) Разлика спрямо плацебо (95% CI) p-стойност	12,3 (14,7)	166,4 (14,4) 154,1 (116,0, 192,1) <0,0001	191,2 (14,6) 178,9 (140,4, 217,5) <0,0001
Максимално налягане на детрузора по време на съхранение (cmH_2O), седмица 6 [b] Средна промяна на LS (SE) Разлика спрямо плацебо (95% CI) p-стойност	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2) -28,2 (-34,0, -22,3) <0,0001	-35,4 (2,2) -30,4 (-36,3, -24,5) <0,0001
Общ резултат за I-QOL [c], седмица 6 Средна промяна на LS (SE) Разлика спрямо плацебо (95% CI) p-стойност	7,1 (1,8)	22,1 (1,8) 15,0 (10,4, 19,6) <0,0001	22,2 (1,7) 15,1 (10,5, 19,7) <0,0001

I-QOL = качество на живот при инконтиненция; LS = най-малък квадрат; SE = стандартна грешка

[a] Делът на пациентите, постигнали поне 75% намаление през седмица 6 спрямо изходното ниво на епизодите на инконтиненция, е 62,5% и 57,6% съответно в групите с Диспорт 600 U и 800 U в сравнение с 15,0% в групата с плацебо. Съответните дялове, постигащи поне 50% намаление, са 73,6% и 67,6% спрямо 34,3%.

[b] Въз основа на популацията с уродинамични изследвания (N=447), тъй като специфични за проучването уродинамични изследвания не са извършени при всички пациенти: N=148 (плацебо), N=153 (Диспорт 600 U), N=146 (Диспорт 800 U)

[c] Общата скала за оценка на I-QOL варира от 0 (максимален проблем) до 100 (няма никакъв проблем). Съобщената минимално важна разлика за общата оценка на I-QOL при популацията с неврогенна свръхактивност на детрузора е 11 точки. Значителни подобрения в сравнение с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

плацебо се наблюдават и за всяка отделна оценка на домейна (ограничително избягващо поведение, психосоциално въздействие и социално смущение)

Значителни подобрения спрямо плацебо в промяната спрямо изходното ниво се наблюдават и в двете групи с Диспорт по отношение на обема на изпразване и уродинамичния параметър на комплайънс на детрузора. В допълнение към специфичното за инконтиненцията качество на живот, свързано със здравето, измерено чрез I-QOL, общото впечатление на пациента от отговора на лечението, измерено чрез 7-точкова скала за оценка (от „много по-добре“ до „много по-зле“), показва значително по-добър отговор след лечение с Диспорт в сравнение с плацебо.

За всички крайни точки на ефикасност пациентите са имали постоянен отговор при повторно лечение с Диспорт; има 426, 217 и 76 лица, които са получили поне 1, 2 и 3 лечения с Диспорт. Средното намаление на седмичните епизоди на уринарна инконтиненция на седмица 6 при всички курсове с Диспорт е -21,2 до -22,3 за Диспорт 600 U и -21,3 до -23,7 за Диспорт 800 U.

Медианата на времето за повторно лечение е от 39 до 47 седмици след провеждане на първоначалното лечение с Диспорт, въпреки че повече от 40% от лицата не са получили повторно лечение до 48-та седмица.

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 I^{125} токсин са показали, че свързването на рецепторите, които се насищат, е специфично и плътността на токсиновите рецептори е фактор допринасящ за високият потенциал на действие. Проучване върху дозово-зависимия 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

Интрамускулно приложение (напречнонабраздени мускули)

При изследване на хроничната токсичност, проведено при плъхове с до 12 единици/животно, не е имало индикации за системна токсичност. Изследвания на репродуктивната токсичност при бременни плъхове и зайци показват, че ежедневното интрамускулно приложение на Комплекс токсин-хемаглутинин от *Clostridium botuli -num* 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 botalinum* 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. Фертилността на мъжките и женските индивиди е вторично понижена в резултат на намаляване на способността за чифтосване в резултат на мускулна парализа при приложението на високи дози.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При проучване за токсичност при млади плъхове, третирани седмично от възрастта на отбиване през 21-ви постнатален ден до 13-седмична възраст, сравнима с деца на 2-годишна възраст, до млада възраст (11 приема в рамките на 10 седмици, до обща доза от приблизително 33 единици/kg), не са наблюдавани нежелани ефекти върху постнаталния растеж (включително оценка на скелета), репродуктивното, нервното и невроповеденческото развитие.

Ефектите при неклинични проучвания на репродуктивната, младежката и хроничната токсичност са ограничени до промени в инжектираните мускули, което е свързано с механизма на действие на комплекс токсин тип А – хемаглутинин от *Clostridium botulinum*.

Интрадетрузурно приложение

При проучвания за токсичност с единични дози при плъхове и маймуни не са открити находки, свързани с комплекс токсин тип А – хемаглутинин от *Clostridium botulinum*, в пикочния мехур при нито една от тестваните дози. При дози над NOAEL от 67 U/kg при плъхове и 40 U/kg при маймуни са отчетени загуба на телесно тегло, намалена активност и признаци на респираторен дистрес и при двата вида. Тези признаци са показателни за системна токсичност, която е наблюдавана и при неклиничните проучвания, проведени за оценка на безопасността на комплекс токсин тип А – хемаглутинин от *Clostridium botulinum* в напречнонабразденатa мускулатура.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Разтвор на човешки албумин
Лактоза монохидрат

6 .2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на изброените в точка 4.2.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на неразтворения продукт: 24 месеца при температура от 2 °C до 8 °C.

След разтваряне е доказана стабилност за 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.
От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за периода на използване и условията на съхранение и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2 °C до 8 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C). Неотворените флакони Диспорт могат да се използват след еднократно излагане на температури до 25°C за период до 72 часа, след което неотвореният флакон трябва да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) за срока на годност.
Да не се замразява.
След употреба остатъчното количество да се унищожи.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен безцветен флакон тип I, с халогенбутилова запушалка (Ph. Eur.) с алуминиева обкатка с централен отвор и капаче.
Флакон от 2 ml, съдържащ 300 единици ботулинов токсин тип А прах за инжекционен разтвор.
Опаковки по 1 или 2 флакона в картонена кутия.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Диспорт 300 U трябва да се предписва и да се инжектира само от подходящо обучени специалисти.

Инструкции за разреждане
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.
Диспорт 300 U трябва да се прилага интрамускулно, интрадермално или подкожно.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Инструкциите за разтваряне са специфични за всеки флакон от 300 единици. От тези обеми се получават концентрации специфични за употребата при всяка индикация, с изключение на индикацията за уринарна инконтиненция дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора, за която има специфични инструкции (вижте по-долу).

Получени дозови единици на mL	Разтворител* за флакон 300 U
500 U	0,6 ml
200 U	1,5 ml
100 U	3 ml

*натриев хлорид инжекционен разтвор без консервант 9 mg/ml (0,9%)

За спастичност при пациенти с детска церебрална парализа и фокална спастичност на горен крайник при педиатрични пациенти с детска церебрална парализа, които се дозират като единица спрямо телесно тегло, може да се изисква допълнително разреждане за да се достигне финалния обем за инжекция.
При разтваряне полученият разтвор е безцветен.

<u>Инструкции за разреждане при уринарна инконтиненция, дължаща се на неврогенна свръхактивност на детрузора:</u>
Общият резултат след подготовката е необходимият разтворен Диспорт 15 ml за инжектиране да бъде разпределен поравно между две спринцовки от 10 ml, като всяка спринцовка съдържа 7,5 ml разтворен Диспорт със същата концентрация.
След реконституиране в спринцовката лекарственият продукт трябва да се използва незабавно.

<u>Инструкции за разреждане при използване на флакони от 300 U</u>

- **За доза от 600 U:** Създайте разтвор от два флакона по 300 U с 1,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml без консервант. В първата спринцовка от 10 ml изтеглете всичките 1,5 ml от първия флакон, а във втората спринцовка от 10 ml изтеглете 1,5 ml от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

втория флакон. Завършете разтварянето, като добавите 6 ml инжекционен разтвор натриев хлорид 9 mg/ml без консервант в двете спринцовки и разбъркайте внимателно.
Така ще се получат две спринцовки от 10 ml, всяка от които съдържа по 7,5 ml, осигуряващи общо 600 U от разтворения Dysport.

- **За доза от 800 U:** Създайте разтвор от три флакона от 300 U с 1,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml без консервант. В първата спринцовка от 10 ml изтеглете всичките1,5 ml от първия флакон и 0,5 ml от втория флакон. Във втората спринцовка от 10 ml изтеглете 0,5 ml от втория флакон и всичките 1,5 ml от третия флакон. Завършете разтварянето, като добавите 5,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml без консервант в двете спринцовки и разбъркате внимателно.
Така ще се получите две спринцовки от по 10 ml, всяка от които съдържа 7,5 ml, осигуряващи общо 800 U от разтворения Dysport.

<u>Инструкции за разреждане при използване на комбинация от флакони с 500 U и 300 U (приложимо само за доза от 800 U)</u>

За доза от 800 U: Флаконът с 500 U се разтваря с 2,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml без консерванти, а флаконът с 300 U – с 1,5 ml физиологичен разтвор без консервант. В първата спринцовка от 10 ml изтеглете 2 ml от флакона с 500 U. Във втората спринцовка от 10 ml изтеглете останалите 0,5 ml от флакона с 500 U и всичките 1,5 ml от флакона с 300 U. Завършете разтварянето, като добавите 5,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml без консервант в двете спринцовки и разбъркайте внимателно.
Така ще се получат две спринцовки от 10 ml, всяка от които съдържа 7,5 ml, осигуряващи общо 800 U от разтворения Диспорт.

Изхвърляне

Веднага след лечение на пациента всякакви остатъци на Диспорт 300 U, 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. Разлят, Диспорт 300 U се избърсва с попиващ плат, напоен с разреден хипохлориден разтвор.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

IPSEN PHARMA,
70 rue Balard
75015 Paris,
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20140212

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16.07.2014
Дата на последно подновяване: 26.07.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА 08/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 30