

## **БОТУЛИНСКИ ТОКСИН ТИП А** **Прашок за раствор за инјектирање**

*Clostridium botulinum mun A*

Токсин-хемаглутиниращки комплекс

### **Упатство за пациенти**

### **Информации за пациентот**

Внимателно прочитајте го упатството. Содржи информации за овој лек. Ако имате прашања контактирајте го Вашиот доктор. Името на овој лек е ботулински токсин тип А. Активната компонента е *clostridium botulinum* тип А, токсин-хемаглутиниращки комплекс. Ботулинскиот токсин тип А исто така содржи албумин и лактоза и е во форма на прашок. За добивање на раствор за инјектирање, ботулинскиот токсин тип А ќе се раствори во натриум хлорид за инјекции.

### **Пакување**

Секое пакување содржи 2 вијали ботулински токсин тип А.

### **ШТО Е БОТУЛИНСКИ ТОКСИН ТИП А?**

Ботулинскиот токсин тип А е токсин добиен од бактеријата *Clostridium botulinum*. Токсинот делува на спојот помеѓу нервите и мускулите, спречувајќи го ослободувањето од нервниот завршеток на еден од хемиските преносители на информации таканаречениот ацетилхолин, што нормално ќе предизвика контракција на мускулот. Ако е спречено ослободувањето на преносителот на информации ќе дојде до ослабување на мускулот што помага во редуцирање на некои абнормални мускулни контракции. Секоја вијала ботулински токсин тип А содржи 500 единици токсин комплекс. Овие единици се однесуваат само на ботулинскиот токсин тип А и не се еднакви со останатите лекови кои содржат ботулински токсин.

### **КОЈ ГО ПРОИЗВЕДУВА БОТУЛИНСКИОТ ТОКСИН ТИП А**

Ботулинскиот токсин тип А се произведува од:

Ipsen Biopharm Ltd  
Ash Road, Wrexham Industrial Estate,  
Wrexham, LL 13 9UF, UK

Носител на одобрението за промет е:

Фармасвис дооел  
ул. Лондонска 19/III/6, 1000 Скопје, Македонија

### **ЗА ШТО СЕ КОРИСТИ БОТУЛИНСКИОТ ТОКСИН ТИП А?**

Ботулинскиот токсин тип А се употребува за лекување на симптоми при спастицитет на рака кај возрасни, истовремено со физиотерапија. Ботулинскиот токсин тип А исто така се употребува за третман на спастицитет при детска церебрална парализа, тортиколис, блефароспазам, хемифацијален спазам и прекумерно потење под пазуви кај возрасни. Спастицитет на рака претставува зголемена вкочанетост на мускулите на раката што резултира кај многу пациенти по мозочен удар и може да доведе до ограничена употреба на раката. Спастицитет при детска церебрална парализа е пореметување кај кое некои мускули се згрчуваат а движењето е отежнато. Тортиколис е состојба при која постои свртување на вратот што доведува до невообичаена позиција на главата и рамото. Блефароспазам е состојба која влијае на мускулите на очниот капак, предизвикувајќи неконтролирано трепкање и затварање на очните капаци. Хемифацијален спазам е состојба која предизвикува контракција на мускулите на едната страна од лицето без волева контрола на пациентот. Прекумерно потење под пазуви е состојба која се карактеризира со преголемо лачење на пот под пазуви и влијае на секојдневниот живот на пациентот.

### **ДАЛИ ПОСТОИ ПРИЧИНА ДА НЕ СЕ АПЛИЦИРА БОТУЛИНСКИ ТОКСИН ТИП А?**

Не треба да примите ботулински токсин тип А ако сте имале предходни алергиски реакции кон ботулински токсин или кон некоја од состојките на лекот.

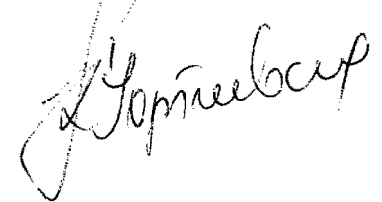
### **Кажете му на докторот ако:**

- Има промена или влошување на симптомите
- Ако сметате дека сте алергични кон некоја од состојките содржани во ботулинскиот токсин тип А
- Ако сте имале невообичаени реакции (кожно црвенило) како последица од предходна инјекција со токсин
- Ако земате некои лекови, воглавно аминокликозидни антибиотици
- Ако имате предходна историја на бронхит, пневмонија и проблеми со дишењето
- Ако постоеле предходни или продолжени периоди на мускулна слабост
- Ако имате проблеми со голтањето
- Ако сте бремени или сметате дека можеби сте забремениле или го доите своето бебе

Бидејќи постои зголемен ризик со токсинските инјекции при горенаведените состојби.

### **ДОДАТНИ ИНФОРМАЦИИ**

Ботулинскиот токсин тип А содржи мала количина албумин добиен од човечка крв. Ризикот од пренос на вирусна инфекција не може целосно да се елиминира



кога се употребува човечка крв или производи добиени од човечка крв.

## **КАКО ЌЕ СЕ АПЛИЦИРА ЛЕКОТ**

Докторот ќе ја припреми и аплицира инјекцијата. Докторот ќе одлучи каде да ги аплицира инјекциите и колку долго ќе трае третманот.

Ако добивате третман за спастицитет на рака, инјекцијата ботулински токсин тип А ќе ви биде аплицирана во болница или клиника која е специјализирана за третман на оваа состојба. Докторот кој го инјектира лекот ќе биде посебно трениран и искусен во давање инјекции ботулински токсин тип А. Дадената доза ботулински токсин тип А нема да премине 1000 единици вкупно. Докторот може оваа количина да ја подели помеѓу зафатените мускули на раката. Податоците за повторен и долготраен третман се ограничени.

Ако се третира спастицитет при детска церебрална парализа, инјекцијата ботулински токсин тип А ќе се даде во болница специјализирана во третман на оваа состојба. Докторот ќе го инјектира лекот и ќе биде посебно трениран и искусен во давање инјекции ботулински токсин тип А. Првата доза ботулински токсин тип А ќе биде 20 единици/kg. Докторот ќе ја подели оваа количина помеѓу мускулите на двата листови од нозете. Ако спастицитет е настанат само на едниот лист, докторот ќе даде инјекција со 10 единици /kg само на овој лист. Инјекциите ќе бидат давани приближно на секои 16 недели.

Ако примате третман за тортиколис, инјекциите ботулински токсин тип А ќе се дадат во болница специјализирана во третман на оваа состојба. Докторот ќе го инјектира лекот и ќе биде посебно трениран и искусен во давање инјекции ботулински токсин тип А. Првата доза ботулински токсин тип А ќе биде 500 единици вкупно. Докторот ќе ја подели оваа количина на одредени места на вратот, веројатно во 2 до 3 најмногу зафатени вратни мускули. Докторот ќе одлучи за количината што треба да се аплицира, и кои мускули да се инјектираат. Инјекциите ќе се даваат приближно на секои 12 недели зависно од темпото со кое релаксирачкиот ефект на мускулите се повлекува. Докторот ќе одлучи кога е потребна следната инјекција и која количина од лекот ќе се аплицира.

Ако добивате третман за блефароспазам на двете очи, првата инјекција ќе биде приближно 120 инјекции по

око. Лекот ќе се инјектира непосредно под кожата на одредени места околу окото; овие места и точно одредената количина ќе бидат давани приближно на докторот. Инјекциите ќе бидат давани приближно на секои 12 недели кога релаксирачкиот ефект ќе почне да се повлекува. При следните посети количината на ботулински токсин тип А може да се намали од 80 до 60 единици по око. Докторот ќе одлучи која доза да ја администрира. Ако блефароспазам е присутен само на едното око, докторот ќе даде инјекција ботулински токсин тип А само кај ова око.

Ако ве третираат за хемифацијален спазам, докторот ќе ви даде инјекции како и за блефароспазам, но само на зафатената страна.

При третман на прекумерно потење под пазуви, препорачана почетна доза е 100 единици по пазува. Ако не се добие посакуваниот резултат, може да се администрира до 200 единици по пазува како последователни инјекции. Инјекциите се аплицираат на десет места, при што секое место прима 10 единици, 100 единици под пазува. Во најголемиот број случаи, препорачаната доза ќе обезбеди адекватна супресија на излучувањето на потта за приближно 1 година. Определеното време за понатамошни апликации треба да се одреди на индивидуална база, кога клиничкиот ефект од предходната инјекција ќе се намали и кога докторот смета дека е потребно.

Ботулинскиот токсин тип А не се препорачува за употреба кај деца во третман на спастицитет на рака, тортиколис, блефароспазам, хемифацијален спазам и прекумерно потење под пазуви.

## **ШТО ВО СЛУЧАЈ НА ПРОПУШТЕНА ИНЈЕКЦИЈА?**

Ништо нема да се случи ако се пропушти инјекција освен што некој од спазмите може повторно да се појави. Консултирајте го докторот и тој ќе одлучи кога ќе се аплицира следната инјекција.

## **ШТО ЌЕ СЕ СЛУЧИ АКО ПРЕСТАНАМ СО УПОТРЕБА НА БОТУЛИНСКИ ТОКСИН ТИП А?**

Релаксирачкиот ефект евентуално ќе ослаби и движењата на мускулите ќе се вратат на состојбата пред почеток на третманот.



**БОТУЛИНСКИ ТОКСИН ТИП А**  
**Прашок за раствор за инјектирање**

*Clostridium botulinum* mun A  
Токсин-хемаглутиниращки комплекс

**Упатство за пациенти**

**Информации за докторот**

**1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД**  
DYSPORT 500 единици, прашок за раствор за инјектирање

**2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**  
*Clostridium botulinum* тип А токсин хемаглутинински комплекс 500 единици (E\*)

\* Една единица (E) е дефинирана како средна летална интраперитонеална доза кај глушец.

**3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА**  
Прашок за раствор за инјектирање

**4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ**

**4.1 Терапевтски индикации**

Тортиколис кај возрасни.

Динамичен еквинусен деформитет на стапалото поради спастицитет кај педијатриски пациенти со церебрална парализа, на возраст над 2 години.

Спастицитет на рака кај возрасни пациенти настанат по мозочен удар.

Симптоматски третман на тешка примарна хиперхидроза под пазуви, кој влијае на дневните активности и е отпорна на третман со топишни агенси.

Блефароспазам кај возрасни.

Хемифацијален спазам кај возрасни.

**4.2 Дозирање и начин на администрација**

DYSPORT треба да се администрира од страна на соодветно тренирани доктори.

Дозните единици DYSPORT се специфични за препаратот и не се заменуваат со ист број единици од останатите препарати кои содржат botulinum toxin.

**Спастицитет на рака кај возрасни по мозочен удар:**

**Дозирање**

Препорачана доза е 1000 единици, дистрибуирани помеѓу следниве 5 мускули: flexor digitorum profundus (FDP), flexor digitorum superficialis (FDS), flexor carpi ulnaris (FCU), flexor carpi radialis (FCR) и biceps brachii (BB). Местата за инјектирање треба да бидат избрани со палпитација или со електромиографија. Сите мускули, со исклучок на biceps brachii се инјектираат на едно место, додека бицепсот се инјектира на две места. Препорачаната дистрибуција на дозата е дадена подолу:

Почетната доза треба да се намали ако постои евиденција што би сугерирала дека оваа доза може да резултира со преголема слабост на целните мускули, како што се пациенти чии целни мускули се мали, каде што BB мускулот не треба да се инјектира или пациенти кај кои е инјектирано во други мускулите, а не во оние на раката. Клиничкото подобрување може да се очекува за време од две недели по инјектирањето. Направени се студии за повторен третман при оваа индикација, така да утврден е соодветен интервал

BB (единици)	FDP (единици)	FDS (единици)	FCU (единици)	FCR (единици)	Вкупна доза (единици)
300-400	150	150-250	150	150	1,000

помеѓу инјекциите. Инјекциите може да се повторат приближно на секои 16 недели, или како што е потребно за да се одржи бараниот одговор, но не почесто од секои 12 недели. Треба да се употреби најниската ефективна доза.

**Метод на администрација**

DYSPORT се реконституира со 1.0ml инјекција натриум хлорид В.Р. (0.9%) за да се добие раствор кој содржи 500 единици на ml DYSPORT. За третман на спастицитет на рака, DYSPORT се администрира како интрамускуларна инјекција во пет мускули опишани погоре.

**Спастицитет кај детска церебрална парализа:**

**Дозирање**

При хемиплегија, препорачаната почетна вкупна доза е 10 единици на kg телесна тежина. Кај диплегија, препорачаната почетна вкупна доза е 20 единици на kg телесна тежина, дадена како поделена доза во секој во секој мускулен лист. При следниот третман, дозата треба да се прилагоди кон клиничкиот одговор и забележаните несакани ефекти.

Треба да се земе во обзир и намалување на почетната доза доколку постои евиденција дека оваа доза може да резултира со екстремна слабост на целниот мускул, како што е случај кај пациенти чии целни мускули се мали или пациенти кај кои е потребно истовремено инјектирање на друга мускуларна група.

Максималната доза не треба да премине 700 единици по пациент и третман.

Администрацијата примарно треба да биде усмерена кон gastrocnemius, иако може да се земаат во обзир и инјекциите во soleus и tibialis posterior.

Може да се употреби електромиографија (EMG) во идентификација на најактивните мускули.

Клиничкото подобрување може да се очекува за време од две недели по инјектирањето. Инјекциите може да се повторат како што е потребно за да се одржи бараниот одговор, но не почесто од секои 12 недели.

**Метод на администрација**

При третман на спастицитет кај детска церебрална парализа, DYSPORT се реконституира со 1.0ml инјекција натриум хлорид В.Р. (0.9%) за да се добие раствор кој содржи 500 единици на ml DYSPORT. За третман на спастицитет, DYSPORT се администрира како интрамускуларна инјекција во листовите на нозете.

**Тортиколис**

**Дозирање:**

*Возрасни и постари лица:*

Препорачаните дози се однесуваат на возрасни и постари пациенти под услов пациентите да се со нормална тежина и без евиденција на атрофирани мускули на вратот. Ако пациентот има значително помала тежина или се работи за постари пациенти со редуцирана мускуларна маса, може да се примени редуцирана доза.

Почетната препорачана доза е 500 единици по пациент дадени како поделена доза и администрирани во два или три најактивни мускули на вратот.

Кај ротационен тортиколис се дистрибуираат 500 единици и тоа со администрирање на 300-400 единици во мускулот splenius capitis, ипсилатерално во однос на правецот на ротација на брада/глава и 100-200 единици во

стерномастоидниот мускул, контралатерално од ротацијата. За латероколис се дистрибуираат 300-400 единици во ипсилатералниот мускул splenius capitis и 100-200 единици во ипсилатералниот стерномастоиден мускул. Во случаи поврзани со елевација на рамото, ипсилатералниот трапезоид или мускулот levator scapulae може исто така да бараат третман, зависно од видливата хипертрофија на мускулот или електромиографските (EMG) резултати. Кога се потребни инјекции во три мускули се делат 500 единици и тоа 250-300 единици во splenius capitis, 75-125 единици во sternomastoid и 75-125 единици во третиот мускул.

За ретроколис се делат 500 единици со администрирање на 250 единици во секој од мускулите splenius capitis. Во случај на незадоволителен одговор, после 6 недели може да се примени билатерална инјекција во trapezius (до 250 единици по мускул) Билатералната инјекција во сплениусите може да го зголеми ризикот од слабост на вратните мускули.

Сите останати форми на тортиколис се високо зависни од знаењето на специјалистот и примената на EMG со цел да се дефинираат и третираат најактивните мускули. EMG треба да се применува во дијагностички цели за сите комплицирани форми на тортиколис, за ре-евалуација по неуспешни инјекции кај некомплицирани случаи и како водич за инјекциите во длабоките мускули или кај пациенти со преголема тежина при слабо палпитабилни мускули на вратот.

При последователна администрација, дозите може да се прилагодат зависно од клиничкиот одговор и забележаните несакани ефекти. Се препорачуваат дози во опсег од 250-1000 единици, иако високите дози може да бидат пропратени со зголемена инциденца на несакани ефекти, посебно дисфагија. Дози над 1000 единици не се препорачуваат.

Повлекувањето на симптомите на тортиколис може да се очекува за време од една недела по инјектирањето. Инјекциите треба да се повторат приближно на секои 12 недели или колку што е потребно заради превенција од релапс

#### Метод на администрација

При третман на тортиколис, DYSPORT се реконституира со 1.0ml инјекција натриум хлорид В.Р. (0.9%) за да се добие раствор кој содржи 500 единици на ml DYSPORT. За третман на тортиколис, DYSPORT се администрира како интрамускуларна инјекција како што е опишано погоре.

*Деца:* Сигурноста и ефективност на DYSPORT во третман на тортиколис и спастичитет на рака по мозочен удар кај деца не била демонстрирана.

#### **Блефароспазам и хемифацијален спазам**

##### Администрација

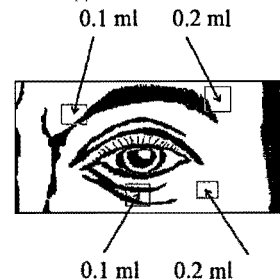
*Возрасни и постари лица:* во третман на билатерален блефароспазам, препорачана почетна доза е 80 единици по око.

Треба да се припреми инјекција од 20 единици (0.1ml) медијално и 20 единици (0.1ml) латерално во спојот помеѓу пресепаалните и орбиталните делови на горните и долните мускули на секое око - orbicularis oculi.

За инјектирање во горниот капак, иглата треба да се усмери надвор од центарот за да се избегне levator мускулот. Подолу е прикажан дијаграмот заради олеснување на поставеноста на инјекциите. Повлекување на симптомите може да се очекува да започне за време од два до четири дена со максимален ефект кој се јавува за време од две недели.

Инјекциите треба да се повторат приближно на секои 12 недели или колку што е потребно заради превенција од

релапс. При секоја последователна администрација, може да е потребно да се редуцира дозата до 60 единици по око при што се испушта медијалната инјекција на долниот капак. Спротивно, доколку се добие незадоволителен одговор, дозата може да се зголеми до 120 единици по око - viz: 20 единици (0.1ml) медијално и 40 единици (0.2ml) латерално над и под секое око, на начин како што е предходно опишано. Нормално не се очекува бенефит при третирање почесто од секои 12 недели.



Во случаи на унилатерален блефароспазам, инјекциите треба да се аплицираат само во зафатеното око. Пациентите со хемифацијален спазам треба да се третираат како и оние со унилатерален блефароспазам. Препорачаните дози се однесуваат за возрасни од сите старосни граници вклучувајќи и постари пациенти.

*Деца:* Сигурноста и ефективност на DYSPORT во третман на блефароспазам и хемифацијален спазам кај деца не била демонстрирана.

#### Метод на администрација

При третман на блефароспазам и хемифацијален спазам, DYSPORT се реконституира со 2.5ml инјекција натриум хлорид В.Р. (0.9%) за да се добие раствор кој содржи 200 единици на ml DYSPORT. DYSPORT се администрира како субкутана инјекција медијално и латерално во спојот помеѓу пресепаалните и орбиталните делови на горните и долните мускули на секое око.

#### **Прекумерно потење под пазуви кај возрасни**

##### Дозирање:

*Возрасни и постари лица:* препорачана почетна доза е 100 единици по пазува. Ако не се добие посакуваниот резултат, може да се администрира до 200 единици по пазува како последователни инјекции. Површината за инјектирање треба да се одреди предходно со употреба на јод-скроб тест. Обете пазуви треба да се исчистат и дезинфицираат. Потоа се администрираат интрадермални инјекции на десет места, при што секое место прима 10 единици, 100 единици по пазува. Максималниот ефект треба да се забележи по две недели од инјектирањето. Во најголемиот број случаи, препорачаната доза ќе обезбеди адекватна супресија на излучувањето на потта за приближно 1 година. Определеното време за понатамошни апликации треба да се одреди на индивидуална база, кога клиничкиот ефект од предходната инјекција ќе се намали и кога докторот смета дека е потребно. Инјектирањето не треба да е почесто од секои 16 недели. Постои евиденција за кумулативен ефект при повторени дози, така што времето за секој третман на одредениот пациент треба да се евалуира индивидуално.

#### Метод на администрација:

Експонираниот централен сегмент на гумениот затворац треба да се исчисти со алкохол непосредно пред продирањето на иглата. Треба да се употреби стерилна игла со пречник 23 или 25 G.

DYSPOORT се реконституира со 2.5ml раствор на натриум хлорид (0.9%) за да се добие раствор кој содржи 200 единици на ml of DYSPOORT. DYSPOORT се администрира со интрадермална инјекција на десет места за третман на прекумерно потење под пазуви кај возрасни.

*Деца:* Сигурноста и ефективноста на DYSPOORT во третман на прекумерно потење под пазуви кај деца не била демонстрирана.

#### 4.3 Контраиндикации

DYSPOORT е контраиндициран кај индивидуи со позната преосетливост кон некоја од компонентите на DYSPOORT.

#### 4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

DYSPOORT треба да се администрира од страна на соодветно тренирани доктори во сегментот на дијагноза и третман на тортиколис, спастичитет кај детска церебрална парализа, спастичитет на рака по мозочен удар и прекумерно потење под пазуви, како и доктори со соодветен тренинг во областа на администрација на DYSPOORT.

Биле пријавени несакани реакции кои резултирале од дистрибуцијата на ефектите на токсинот и тоа од оддалечени места до местото на администрација (види во делот 4.8). Пациенти третирани со терапевтски дози може да пројават ексцесивна мускулна слабост. Ризикот од појава на вакви несакани ефекти може да се намали со употреба на најниската ефективна доза и со строго придржување кон препорачаните дози.

DYSPOORT треба да се употребува со претпазливост и под строга контрола кај пациенти со субклиничка или клиничка евиденција на значителна дефективна невро-мускулна трансмисија (пр. миастенија гравис). Овие пациенти може да се со зголемена осетливост кон агенси каков што е DYSPOORT што може да резултира со прекумерна мускулна слабост.

Потребна е внимателна евалуација пред повторено инјектирање кај пациенти кои имале предходни алергиски реакции кон производ кој содржел *botulinum toxin* тип А. Ризикот од алергиска реакција мора да се евалуира во однос на бенефитот од третманот.

DYSPOORT треба да се администрира со претпазливост кај пациенти со постоечки проблеми во голтањето или дишењето, бидејќи овие проблеми можат да се влошат доколку токсинот продре во релевантните мускули. Во ретки случаи се појавила аспирација, и е ризик кога се третираат пациенти со тортиколис кои имале хронични респираторни проблеми.

По третман со *botulinum toxin* А или В биле пријавени многу ретки случаи на смртен исход, повремено во контекст на дисфагија, пневмопатија и/или кај пациенти со значителна астенија.

Пациенти со пореметувања кои резултираат од дефективна невро-мускулна трансмисија, проблеми во голтањето или дишењето се со поголем ризик од појава на овие ефекти. Кај овие пациенти третманот мора да се направи под строга контрола на специјалист и само доколку бенефитот од третманот е поголем од ризикот.

Пациентите и нивните доктори треба да се предупредат за потребата од итен медицински третман во случај на проблеми со голтањето, говорот или респираторни проблеми.

Пријавена е антители формација кон ботулинскиот токсин кај пациенти кои примале DYSPOORT. Клинички,

неутрализирачки антители биле забележани по смалување на терапевтискиот одговор или потребата за зголемена доза на лекот. Ризикот од антители формација се зголемува кога се употребуваат високи дози DYSPOORT и кога интервалите помеѓу инјекциите се кратки. За сите индикации, интервалите помеѓу инјекциите треба да бидат најмалку на 3 месеци и да не се даваат дополнителни инјекции.

За третман на церебрална парализа кај деца, DYSPOORT треба да се употребува само кај деца над 2 годишна возраст.

Како и секоја интрамускулна инјекција, DYSPOORT треба да се употребува само доколку е строго неопходно кај пациенти со продолжено време на крварење, инфекција или воспаление на избраното место на инјектирање.

DYSPOORT не треба да се употребува за третман на спастичитет кај пациенти кои развиле непроменлива контрактура.

Овој производ содржи мала количина на човечки албумин, и како резултат на употребата на човечка крв или крвни производи, ризикот од преносливост на вирусна инфекција не може да се исклучи со апсолутна сигурност.

#### 4.5 Интеракции со останати лекови и други форми на интеракции

Се смета дека *botulinum toxin* тип А може да го потенцира ефектот на невромускулно блокирање кај некои медицински производи. Во иста насока, овие производи може да го потенцираат ефектот од *botulinum toxin* тип А. Кога се употребуваат аминокислотиди или спектиномицин или се очекува да се вклучат во третманот, DYSPOORT треба да се употребува со претпазливост. Истото се однесува на полимицините, тетрациклините и линкомицин. Мускулните релаксанти треба исто така да се употребуваат со претпазливост, пр. преку редуцирање на почетната доза или третманот со производот со пократко времетраење.

#### 4.6 Бременост и лактација

##### *Бременост*

Клиничкото искуство со бремени жени е ограничено. Податоците од експерименти кај животни се некомплетни.

##### *Лактација*

Нема информации дали *botulinum toxin* А преминува во мајчиното млеко.

Употребата на DYSPOORT кај бремени жени и доилки не се препорачува.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Нема познато.

#### 4.8 Несакани реакции

Многу чести >1/10; Чести >1/100, <1/10; Невообичаени >1/1000, <1/100;

Ретки >1/10 000, < 1/1000; Многу ретки <1/10 000.

#### Описи

Приближно 5000 пациенти биле третирани со DYSPOORT за време на серии од клинички студии, каде пациентите страдале од тортиколис или спастичитет поврзан со церебрална парализа или мозочен удар.

Приближно 1400 пациенти вклучени во овие студии пријавиле несакан ефект.

Несаканите ефекти може да се јават поради длабока или неправилно аплицирана инјекција DYSPOORT привремено парализирајќи ги останати блиски мускулни групи.

**Мускулоскелетални и пореметувања на сврзното ткиво**  
Чести: локална мускулна слабост

**Пореметувања на нервиот систем**  
Ретки: невралгична амиотрофија

**Пореметувања на кожата и подкожното ткиво**  
Невообичаени: чешање  
Ретки: кожен раш

**Генерални пореметувања и состојби на местото на инјектирање**  
Чести: општа слабост, умор, синдром сличен на грип, болка/модрици на местото на инјектирање.

**Спастицитет на рака кај возрасни по мозочен удар**  
Во 14 клинички студии кои вклучувале 141 пациент третиран со DYSPORT биле пријавени следниве несакани реакции, како и оние наброени под “Општи”:

**Гастроинтестинални пореметувања**  
Чести: дисфагија

**Мускулоскелетални и пореметувања на сврзното ткиво**  
Чести: слабост на мускулите на раката

**Повреди, труење и процедурални компликации**  
Чести: случајна повреда/паѓање

**Гортиколис**  
Во 21 клиничка студија која вклучувала приближно 4100 пациенти, биле пријавени следниве несакани реакции, како и оние наброени под “Општи”:

**Пореметувања на нервиот систем**  
Чести: дисфонија  
Невообичаени: главоболка

**Пореметувања на очите**  
Невообичаени: диплопија, замаглен вид, птосис

**Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања**  
Ретки: респираторни пореметувања, аспирација  
**Гастроинтестинални пореметувања**  
Многу чести: дисфагија  
Невообичаени: сувост на устата

**Мускулоскелетални и пореметувања на сврзното ткиво**  
Чести: слабост на вратните мускули

Се покажало дека дисфагијата е поврзана со дозата и најчесто се појавува по инјектирање во стерномастоидниот мускул. До повлекување на симптомите може да биде потребна мека диета.

Кај пациенти со тешки состојби, при ларингоскопија биле демонстрирана акумулација на плунка.

**Спастицитет на нога кај детска церебрална парализа**  
Во 14 клинички студии кои вклучувале приближно 900 пациенти третирани со DYSPORT, биле пријавени следниве несакани реакции, како и оние наброени под “Општи”:

**Гастроинтестинални пореметувања**

Чести: дијареа

**Мускулоскелетални и пореметувања на сврзното ткиво**  
Чести: слабост на мускулите на нозете

**Бубрежни и уринарни пореметувања**  
Чести: уринарна инконтиненција

**Генерални пореметувања и состојби на местото на инјектирање**  
Чести: абнормално одење

**Повреди, труење и процедурални компликации**  
Чести: случајна повреда поради паѓање

Случајната повреда поради паѓање и абнормалното одење може да се јавуваат поради преголемото ослабување на целниот мускул и/или локална дистрибуција на DYSPORT во останатите мускули инволвирани во движењето или рамнотежата.

**Блефароспазам и хемифацијален спазам**  
Во 13 клинички студии кои вклучувале приближно 1400 пациенти, биле пријавени следниве несакани ефекти:

**Пореметувања на нервиот систем**  
Чести: слабост на мускулите на лицето  
Невообичаени: пареза на фацијалниот нерв

**Пореметувања на очите**  
Многу чести: птосис  
Чести: диплопија, сувост на очите, солзење  
Ретки: офталмоплегија

**Пореметувања на кожата и подкожното ткиво**  
Чести: едем на очниот капак  
Ретки: ентропија

**Прекумерно потење под пазуви**

**Мускулоскелетни**  
Чести: болка во рамото, горната рака и вратот, мијалгија на рамото и листот

**Респираторни**  
Чести: диспнеа  
Невообичаени: епистаксис

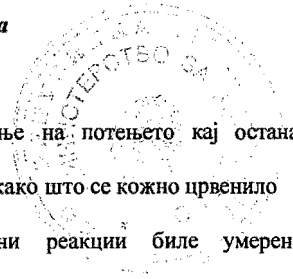
**Невролошки**  
Невообичаени: зашеметеност, главоболка, парестезија, неволни мускулни контракции

**Васкуларни пореметувања**  
Невообичаени: црвенило

**Кожа**  
Невообичаени: зголемување на потењето кај останатите површини на кожата  
Ретки: алергиски реакции како што се кожно црвенило

Сите пријавени несакани реакции биле умерени и транзиторни.

**Постмаркетиншко искуство**  
Профилот на несаканите реакции пријавени до компаниите во времето по ставање на лекот во промет, ја одразува



фармакологијата на производот и оние реакции забележани за време на клиничките студии.

Несаканите ефекти кои резултираат од дистрибуцијата на ефектите на токсинот кон оддалечените места од местото на инјектирање биле ретко пријавени (ексцесивна мускулна слабост дисфагија, аспирациска пневмонија која може да биде фатална) (види во делот 4.4).

#### 4.9 Предозирање

Прекумерни дози, може да предизвикаат далечна и изразена невромускулна парализа. Може да е потребна респираторна поддршка кога прекумерните дози ќе ги парализираат респираторните мускули. Не постои специфичен антидот; не треба да се очекува антитоксинот да биде од бенефит и се препорачуваат општи супортивни мерки.

Знаците и симптомите на предозирање не мора да се видливи веднаш по инјектирањето. Доколку се случи несакано инјектирање или орална ингестија, пациентот треба да се стави под строга медицинска контрола неколку дена заради појава на знаци и симптоми од системска слабост или мускулна парализа.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

#### 5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: останати мускулни релаксанти, периферно делувачки лекови. АТЦ класификација: M03AX01

Фармакотерапевтска група: антихидролитици. АТЦ класификација: D11AA

*Clostridium botulinum* тип А токсин-хемаглутинарачкиот комплекс ја блокира периферната холинергичка трансмисија на невромускулната спојка со перисинаптичко дејство на проксималното место од местото каде се ослободува ацетилхолинот. Токсинот делува во нервниот завршеток при што ги антагонизира реакциите активирани од Ca<sup>2+</sup> што доведува до ослободување на трансмитерите. Нема влијание врз постганглиската холинергична трансмисија или постганглиската симпатична трансмисија.

Делувањето на токсинот вклучува почетно врзување, каде токсинот брзо се прикачува за пресинаптичката нервна мембрана. Потоа, во меѓуфаза токсинот ја преминува пресинаптичката мембрана без да предизвика појава на парализа. На крај, токсинот го инхибира ослободувањето на ацетилхолинот преку кинење на Ca<sup>2+</sup> медијаторниот ацетилхолин ослободувачки механизам, при што го ослабува постсинаптичкиот потенцијал и предизвикува парализа.

Повторното воспоставување на импулсна трансмисија се појавува постепено како раст на нов нервен завршеток и контактот се воспоставува со постсинаптичкиот моторен импулс, процес кој бара 6-8 недели во експерименти кај животни.

#### 5.2 Фармакокинетски особини

Студиите кои вклучувале I<sup>125</sup> означени токсини покажале дека врзувањето за рецепторот е специфично. Дозата и временскиот одговор кај мајмуни покажал дека при ниски дози постоело одложување на дејството до 2-3 дена со пик ефект забележан 5-6 дена по инјектирањето. Времетраењето на дејството, мерено преку промени во окуларното

израмнување и мускулната парализа варираше помеѓу 2 недели и 8 месеци. Оваа шема е исто така забележана кај луѓе и е поврзана со процесот на врзување, транспорт преку нервните мембрани и промени во невромускулниот трансфер.

#### 5.3 Предклинички податоци

Не постојат останати предклинички податоци релевантни за сигурносниот профил, од оние кои што се веќе опишани во Збирниот извештај за особините на производ.

### 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

#### 6.1 Листа на ексципиенси

Албумин, лактоза монохидрат.

#### 6.2 Инкомпатибилитет

Овој медицински производ не смее да се меша со останати медицински производи освен оние опишани во делот 6.6.

#### 6.3 Рок на употреба

24 месеци.

По реконституција: 8 часа.

#### 6.4 Посебни услови за чување

Да се чува на температури од 2°C до 8°C. Не треба да се замрзнува.

#### 6.5 Природа и состав на надворешното пакување

Тип 1 стаклени виали од 3 ml затворени со гумен затварач и алуминиумска капа.

Пакување со 2 x 1 инјекциски шишенца.

#### 6.6 Инструкции за употреба/пакување

Инјекцијата DYSPORT која е бел лиофилизиран прашок треба да се раствори пред употреба во 1 или 2,5ml раствор за инјекции натриум хлорид 9mg/ml (0,9%) за да се добие раствор од 500 или 200 единици на ml. Експонираниот центар на гумениот затварач треба да се исчисти со алкохол пред инсертирање на иглата. Треба да се употреби игла со големина 23 или 25.

DYSPORT мора да се администрира интрамускулно, интрадермално или субкутано.

Сите употребени, инјекциони шишенца, шприцеви и целиот остаток треба да се автоклавира или останатиот *botulinum toxin A* да се инактивира со разреден раствор на хипохлорит (0.5%).

### 7. ИМЕ И АДРЕСА НА СОПСТВЕНИКОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Фармасвис довел

ул. Лондонска 19/III/6, 1000, Скопје, Македонија

### 8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

### 9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

### 9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2008