

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DYSPORT 500 U enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Clostridium botulinum tip A toksin - hemaglutinin kompleksi.....500 ünite
(INN: *Toxinum Clostridii botulini*)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon.

Her bir flakon, enjeksiyon için sulandırılmaya hazır, beyaz renkte ve yabancı partikül içermeyen liyofilize toz çerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DYSPORT;

- Yetişkinlerde, üst ekstremitayı etkileyen fokal spastisitenin semptomatik tedavisinde,
- İki yaş veya üzeri pediyatrik serebral palsi hastalarında spastisiteden dolayı dinamik ekinus ayak deformitesi,
- Spazmodik tortikolis,
- Blefarospazm,
- Hemifasiyal spazm,
- Yaşam kalitesini etkileyen ve lokal tedaviye dirençli, kalıcı aksiller hiperhidroz,
- 65 yaş altı yetişkin hastalarda alın bölgesinde görülen orta ila şiddetli derecedeki glabella çizgilerinin (kaşlar arasındaki dikey çizgiler) görünüşünde geçici iyileştirme tedavilerinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

DYSPORT üniteleri DYSPORT'a spesifiktir ve uygulama dozları diğer botulinum toksin preparatlarının dozlarından farklıdır.

DYSPORT, yalnızca uygun şekilde eğitim almış doktorlar tarafından uygulanmalıdır.

Ürünün sulandırılması ile berrak, renksiz bir çözelti elde edilir.

Sulandırma talimatlarında belirtilen hacimler, her endikasyon için özel konsantrasyon verir.

Elde edilen doz (Ünite/mL)	Sulandırıcı* (her 500 Ünite flakon başına)
500 Ünite	1 mL
200 Ünite	2.5 mL
100 Ünite	5 mL
* Koruyucu içermeyen sodyum klorür enjeksiyonu (% 0.9)	

Kauçuk tıpanın merkezi kısmı septum delinmeden hemen önce alkolle temizlenmelidir. 23 ya da 25 G'lik veya kaşlar arasındaki dikey çizgiler için 29-30 G'lik steril bir iğne kullanılmalıdır.

Yetişkinlerde, üst ekstremitayı etkileyen fokal spastisitenin semptomatik tedavisi

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

İlk tedavi ve takip eden tedavi uygulamalarında dozlama, ilgili kasların boyut, sayı ve yerine, spastisitenin şiddetine, lokal kas zayıflığının varlığına, hastanın bir önceki tedaviye verdiği yanıt ve/veya Botulinum Toksin ile advers olay geçmişine bağlı olarak kişiye özel ayarlanmalıdır. 500 Ünite ve 1000 Ünite'lik dozlar, klinik çalışmalarda verilen bir uygulama seansında seçilen kaslara aşağıda gösterildiği şekilde bölünmüştür.

Genellikle tek bir enjeksiyon bölgesine 1 mL'den fazla uygulanmamalıdır.

Enjeksiyon uygulanan kaslar	Önerilen DYSPORT dozu (U)
Flektor karpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flektor karpi ulnaris (FCU)	100 – 200 U
Flektor digitorum profundus (FDP)	100 – 200 U
Flektor digitorum superficialis (FDS)	100 – 200 U
Flektor pollisis longus	100 – 200 U
Adduktor pollisis	25 – 50 U
Brakialis	200 – 400 U
Brakioradialis	100 – 200 U
Biseps braki (BB)	200 – 400 U
Pronator teres	100 – 200 U
Triseps braki (uzun baş)	150 – 300 U
Pektoralis majör	150 – 300 U
Subskapularis	150 – 300 U
Lattissimus dorsi	150 – 300 U

Enjeksiyon bölgelerinin doğru lokasyonları palpasyonla belirlenebilmesine rağmen, enjeksiyon bölgelerinin hedeflenmesinde elektromiyografi, elektriksel stimülasyon veya ultrason gibi enjeksiyon kılavuzlama tekniklerinin kullanılması önerilmektedir.

Bir önceki enjeksiyonun etkisi azaldığında tekrarlı Botulinum toksin tedavisi uygulanmalıdır ancak bu uygulama, önceki enjeksiyonu takip eden 12 haftadan daha erken olmamalıdır. Klinik çalışmalarda hastaların çoğuna 12-16. haftalar arasında yeniden botulinum toksin tedavisi uygulanmıştır. Fakat bazı hastalar daha uzun süre yanıt vermiştir (20 hafta). Yeniden enjeksiyon sırasında kas spastisitesinin derecesi ve yapısı, Botulinum Toksin dozu ve enjeksiyon uygulanacak kaslarda değişim gerektirebilir. Botulinum Toksin uygulamasından bir hafta sonra klinik iyileşme beklenebilir.

Çocuklarda kullanımı:

Çocuklarda üst ekstremitte spastisitesi tedavisinde DYSPORT kullanımının güvenlik ve etkinliği gösterilmemiştir.

Yaşlılarda (≥ 65 yaş) kullanımı:

Klinik deneyim, yaşlı ve genç yetişkin hasta yanıtı arasında farklılık göstermemektedir. Genel olarak yaşlı hastalar, eşlik eden hastalıklar ve diğer ilaç tedavilerinin sıklığı sebebiyle Botulinum Toksin tolere edilebilirliğinin belirlenmesi amacıyla gözlemlenmelidir.

Uygulama şekli:

DYSPORT, üst ekstremiteyi etkileyen fokal spastisite tedavisinde, mililitrede 500 ünite içeren bir çözelti elde etmek üzere sodyum klorür çözeltisi (% 0.9) ile sulandırılarak uygun konsantrasyon elde edilir ve yukarıda detayları verilen kaslara intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.

Pediyatrik serebral palsi spastisitesi

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu, her iki baldır kasına bölünmüş dozlar olarak verilen 20 Ünite/kg vücut ağırlığı'dır. Eğer sadece bir baldır etkilenmişse, 10 Ünite/kg vücut ağırlığı dozu kullanılmalıdır. Eğer başlangıç dozunun, hedef kasları çok ufak olan veya diğer kas gruplarına eş zamanlı enjeksiyon ihtiyacı duyan hastalarda olduğu gibi hedef kaslarda aşırı zayıflığa yol açabileceğine dair kanıt varsa, bu dozun düşürülmesi düşünülmelidir. Başlangıç dozuna verilen yanıtın değerlendirmesini takiben daha sonraki tedavi, her iki bacak arasında bölünen 10 Ünite/kg ve 30 Ünite/kg aralığında titre edilebilir. Uygulanan maksimum doz 1000 Ünite/hasta'yı aşmamalıdır.

Uygulama öncelikli olarak *gastrocnemius* kasına hedeflenmeli ancak, *soleus* ve *tibialis posterior* kaslarına da enjeksiyon düşünülmelidir.

Elektromiyografi kullanımı (EMG) rutin klinik pratikte uygulanmaz fakat en aktif kasların teşhisine yardımcı olabilir.

Klinik iyileşme enjeksiyondan sonraki iki hafta içinde beklenebilir. Enjeksiyonlar yaklaşık her 16 haftada bir veya yanıtı idame ettirmek amacıyla, her 12 haftadan daha sık olmayacak şekilde gerektiği kadar tekrarlanabilir.

Uygulama şekli:

DYSPORT, mililitrede 500 Ünite içeren bir çözelti elde etmek için 1.0 ml sodyum klorür çözeltisi ile (% 0.9) sulandırılır. Pediyatrik serebral palsi spastisitesi tedavisinde DYSPORT, her iki baldır kaslarına intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.

Spazmodik tortikolis

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tortikolis tedavisi için önerilen dozlar, düşük boyun kası kütlesi mevcut olmayan normal ağırlıktaki yetişkinlerin tüm yaş grubuna uygulanabilir. Azalmış kas kütlesi mevcut yaşlılarda veya belirgin derecede zayıf veya yaşlı hastalarda azaltılmış dozlar uygun olabilir. Spazmodik tortikolis tedavisinde önerilen başlangıç dozu, iki veya üç en aktif boyun kasına uygulanan ve bölünmüş dozlar halinde verilen 500 Ünitedir.

Rotasyonlu tortikolis için, rotasyona kontralateral olarak *sternomastoid* kasına 150 ünite ve çene/boyun rotasyon yönüne ipsilateral olarak *splenius capitis* kasına 350 ünite olmak üzere toplam 500 ünite uygulanır.

Laterokolis için, 350 Ünite ipsilateral *splenius capitis* kasına ve 150 Ünite *ipsilateral sternomastoid* kasına olmak üzere toplam 500 Ünite uygulanır. Omuz yükselmesi olan vakalarda, elektromiyografik bulgulara (EMG) veya görülebilir kas hipertrofinine göre *ipsilateral trapezoid* veya *levator scapulae* kasları tedavi gerektirebilir.

Üç kasa enjeksiyon gerektiğinde 500 Ünite şu şekilde dağıtılır: 300 Ünite *splenius capitis*, 100 Ünite *sternomastoid* ve 100 Ünite üçüncü kasa.

Retrokolis için, her *splenius capitis* kasına 250 Ünite olmak üzere toplam 500 Ünite uygulanır. *Bilateral splenii* enjeksiyonları boyun kasında zayıflık riskini artırabilir.

Tortikolisin diğer tüm formlarında, en aktif kasların teşhis ve tedavisi, EMG ve doktorun bilgisine büyük oranda bağlıdır. EMG, zayıf palpasyonlu boyun kası olan fazla kilolu hastalarda veya kas içine derin enjeksiyona kılavuz olması ve kompleks olmayan durumlarda başarısız enjeksiyonlar sonrası yeniden değerlendirme için tortikolisin tüm kompleks formlarının teşhisinde kullanılmalıdır.

Daha sonraki uygulamada dozlar, gözlenen klinik yanıt ve yan etkilere göre ayarlanabilir. Yüksek dozlar özellikle disfaji gibi yan etkilerde artışa neden olabilese de, 250-1000 Ünite aralığındaki dozlar önerilir. Uygulanan maksimum doz 1000 Üniteyi geçmemelidir. Tortikolisde semptomların iyileşmesi enjeksiyondan sonraki hafta içinde beklenebilir. Enjeksiyonlar, etkilerin kaslarda ne kadar devam ettiğine bağlı olarak 12 haftadan daha sık olmamak koşuluyla her 16 haftada bir uygulanacaktır.

Çocuklarda spazmodik tortikolide kullanım:

Çocuklarda spazmodik tortikolide DYSPORT kullanımının etkinlik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Uygulama şekli:

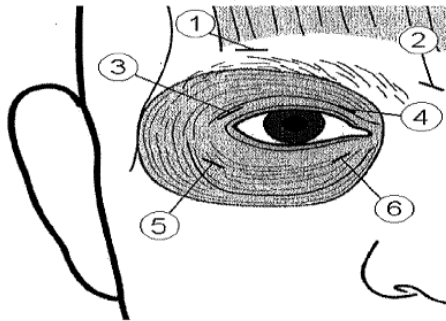
Spazmodik tortikolis tedavisinde DYSPORT, mililitrede 500 Ünite içeren bir çözelti elde etmek için 1 ml sodyum klorür çözeltisi (% 0.9) ile sulandırılır. DYSPORT spazmodik tortikolis tedavisinde yukarıdaki gibi intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Blefarospazm tedavisinde önerilen başlangıç dozu her göze 40 Ünite'dir. Lokal yan etkilerin oluşumu doza bağlı olmasına rağmen (özellikle pitozis), her bir göze uygulanan 80 Ünite ile daha uzun süreli etkiye ulaşılmıştır. Blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde uygulanan maksimum doz, her bir göze uygulanan 120 Üniteyi aşmamalıdır.

0.05 ml'lik (10 Ünite) bir medial enjeksiyon ve 0.05 ml'lik (10 Ünite) bir lateral enjeksiyon, her bir gözün üst (3 ve 4) ve alt (5 ve 6) *orbicularis oculi* kaslarının preseptal ile orbital kısımları arasındaki kavşak içine yapılmalıdır. Pitozis riskini azaltmak amacıyla, *levator palpebrae superioris* kasının yakınına enjeksiyondan kaçınılmalıdır.



Üst göz kapağına enjeksiyonlar, iğne *levator* kasından sakınılarak merkezden dışarıya doğru yapılmalıdır. Yukarıdaki diyagram bu enjeksiyonların yerlerini göstermek için yardımcıdır. Semptomların iyileşmesi 2-4 gün içinde başlayabilir ve 2 hafta içinde maksimum etkiye erişilebilir. Enjeksiyonlar 12 haftadan daha sık olmayacak şekilde semptomların yeniden oluşumunu önlemeye yetecek kadar veya yaklaşık olarak her 12 haftada bir tekrarlanmalıdır.

Bu şekildeki daha sonraki uygulamalarda, başlangıç tedavisini takiben yanıtın yetersiz olduğu düşünülüyorsa, her bir göze uygulanacak dozun şu şekilde artırılması gerekebilir: 60 Ünite (10 Ünite (0.05 mL) medial olarak ve 20 Ünite (0.1 mL) lateral olarak); 80 Ünite (20 Ünite (0.1 mL) medial olarak ve 20 Ünite (0.1 mL) lateral olarak) veya 120 Üniteye kadar (20 Ünite (0.1 mL) medial olarak ve 40 Ünite (0.2 mL) lateral olarak) önceden tanımlandığı şekilde her gözün alt ve üstüne. Kaşın üst kısmındaki *frontalis* kasında meydana gelen spazmların görme üzerine etkisi bulunuyorsa, buradaki ilave bölgelere (1 ve 2) de enjeksiyon uygulanabilir.

Unilateral blefarospazm vakalarında enjeksiyonlar yalnızca hasarlı gözle sınırlandırılmalıdır. Hemifasiyal spazmı olan hastalar unilateral blefarospazmdaki gibi tedavi edilmelidir. Önerilen dozlar, yaşlılar dahil tüm yaş grubundaki yetişkinlere uygulanabilir.

Çocuklarda blefarospazm ve hemifasiyal spazmda kullanım:

Çocuklarda blefarospazm ve hemifasiyal spazmda DYSPORT kullanımının etkinliği ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Uygulama şekli:

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde DYSPORT, mililitrede 200 Ünite içeren bir çözelti elde etmek için 2.5 ml sodyum klorür çözeltisi (% 0.9) ile sulandırılır.

DYSPORT, gözün alt ve üst *orbicularis oculi* kasının preseptal ile orbital kısımları arasındaki kavşağa medial ve lateral olarak subkütan enjeksiyonla uygulanır.

Aksiller hiperhidroz

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve yaşlılar:

Önerilen başlangıç dozu her koltuk altı için 100 Ünitedir. Eğer istenen sonuç elde edilemezse, sonraki enjeksiyonlarda her bir koltuk altı için 200 Üniteye kadar çıkılabilir. Maksimum etki enjeksiyondan 2 hafta sonra gözlenebilmelidir. Önerilen doz, vakaların çoğunluğunda yaklaşık 48 hafta kadar terlemenin yeterince baskılanmasını temin eder. Hastanın ter salgısı normale döndüğünde takip eden uygulamalar için enjeksiyon zamanı 12 haftadan sık olmayacak şekilde kişiye göre ayarlanmalıdır. Tekrarlanan dozların gittikçe artan bir etkisinin olduğuna yönelik kanıtlar vardır. Bu nedenle hastaya verilen her bir tedavinin süresi kişiye özgü olarak belirlenmelidir.

Çocuklarda aksiller hiperhidrozda kullanım:

Çocuklarda aksiller hiperhidrozda DYSPORT kullanımının etkinlik ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Uygulama şekli:

DYSPORT, mililitrede 200 Ünite içeren bir çözelti elde etmek için 2.5 ml sodyum klorür çözeltisi (% 0.9) ile sulandırılır.

Enjeksiyon bölgesi uygulama öncesinde iyot-nişasta testi ile belirlenmelidir. Her iki koltuk altı da temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

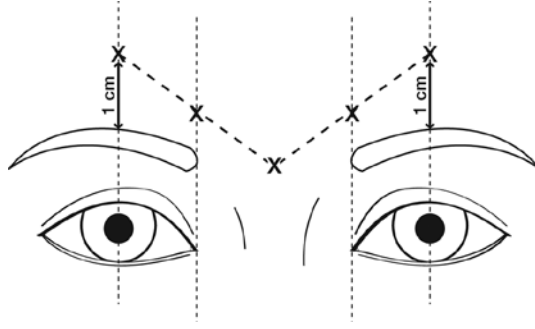
Aksiller hiperhidroz tedavisinde DYSPORT, 10 bölgeye intradermal enjeksiyon ile uygulanır.

Orta ila şiddetli derecedeki glabella çizgilerinin görünüşünde geçici iyileştirme

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, 5 enjeksiyon bölgesine bölünmüş 50 Ünite DYSPORT'tur (0.25 ml). Her 5 bölgeye intramüsküler olarak 10 Ünite uygulanır (0.05 ml). Aşağıda gösterildiği şekilde her

corrugator kasına 2 enjeksiyon ve nazofrontal açının civarındaki *procerus* kasına bir enjeksiyon yapılır.



Yüzdeki makyaj çıkarılır ve cilt lokal bir antiseptik ile dezenfekte edilir. Anatomik sınırlar, kaşların maksimum çatılarak gözlenmesi ve palpasyonu ile kolayca tespit edilebilir. Enjeksiyon öncesinde orbital kenar altına ekstrevasasyonu önlemek için orbital kenar (rim) altına işaret parmağı veya başparmak sıkıca konulmalıdır. İntramüsküler enjeksiyonlar, 29-30 G'lik iğneler kullanılarak deriye dik açılarla uygulanmalıdır. İğne enjeksiyon sırasında içe ve yukarıya doğru tutulmalıdır. Özellikle geniş brow-depressor komplekslerine (*depressor superciliaris*) sahip hastalarda ptozis riskini azaltmak için *levator palpebrae superioris* kasının yakınına enjeksiyondan kaçınılmalıdır. *Corrugator* kası içine enjeksiyonlar, orbital kenarın en az 1 cm üzerine, kasın merkezi kısmına yapılmalıdır.

Tedavi aralığı, değerlendirme sonrası hastanın kişisel yanıtına bağlıdır. Tedavi aralığı her 3 ayda birden daha sık olmamalıdır. Klinik çalışmalarda optimal etki enjeksiyondan sonraki 4 aya kadar gösterilmiştir. Bazı hastalarda yanıt 5 aya kadar devam etmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Çocuklarda orta ila şiddetli derecedeki glabella çizgilerinin görünüşünde geçici iyileştirmede kullanım:

18 yaşının altındaki çocuklarda orta ila şiddetli derecedeki glabella çizgilerinin görünüşünde geçici iyileştirme için DYSPOORT etkinliği ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Uygulama şekli:

Orta ila şiddetli derecede glabella çizgilerinin tedavisinde DYSPOORT, mililitrede 200 Ünite içeren bir çözelti elde etmek için 2.5 ml sodyum klorür çözeltisi (% 0.9) ile sulandırılır. DYSPOORT, yukarıda detaylıca anlatıldığı şekilde intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

DYSPOORT 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

DYSPOORT, pediyatrik serebral palsi spastisitesi tedavisinde yalnızca 2 yaş veya üzeri çocuklarda kullanılır.

18 yaş altı hastalar için orta ila şiddetli glabella çizgilerinin geçici iyileştirmesinde kullanımı önerilmemektedir.

Çocuklarda aşırı koltuk altı terlemesi, hemifasiyal spazm, blefarospazm, spazmodik tortikolis, kol spastisitesi tedavilerinde DYSPORT'un etkinlik ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalar dozaj ayarlaması gerekliliğini göstermemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DYSPORT, etkin maddeye veya Bölüm 6.1.'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Toksin etkisinin uygulama bölgesinden diğer bölgelere yayılmasından doğan yan etkiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Terapötik dozlarla tedavi gören hastalarda aşırı kas zayıflığı olabilir. Bu şekildeki istenmeyen etkilerin oluşum riski, önerilen maksimum dozun aşılmaması ve mümkün olan en düşük etkili dozun kullanılmasıyla azaltılabilir.

Çok nadiren, genellikle disfaji, pnömopati (**dispne, solunum yetmezliği ve solunum durması ile sınırlı olmamak üzere**) ve/veya belirgin derecede astenisi olan hastalarda botulinum toksin A veya B ile tedaviyi takiben ölüm bildirilmiştir. Nöromusküler ileti bozukluğu, yutma güçlüğü veya solunum güçlüğü ile sonuçlanan bozuklukları olan hastaların bu etkileri deneyimleme riski daha fazladır. Bu hastalarda tedavi, yalnızca tedavinin faydası riskinden fazlaysa uygulanmalı ve doktor kontrolü altında gerçekleştirilmelidir.

DYSPORT, yutma güçlüğü ve solunum güçlüğü öyküsü bulunan hastalarda, toksin etkisinin ilgili kaslara yayılması mevcut durumu kötüleştirebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Nadir durumlarda aspirasyon oluşmuştur ve kronik solunum hastalığı olan hastalar tedavi edildiğinde bir risk oluşturabilir.

DYSPORT, belirgin defektif nöromusküler iletimin klinik veya sub-klinik kanıtlarını gösteren hastalarda yakın gözlem altında ve dikkatli kullanılmalıdır (örn. *miyastenia gravis*). Bu gibi hastalarda DYSPORT gibi ajanlara karşı duyarlılık artabilir ve bu da aşırı kas zayıflığıyla sonuçlanabilir.

DYSPORT'un önerilen doz ve uygulama sıklığı aşılmamalıdır.

Hastalar ve bakıcıları, yutma, konuşma veya solunum ile ilgili problemlerin gelişmesi durumunda acil tıbbi tedavi gerekliliği konusunda uyarılmalıdır.

DYSPORT, sabit kontraktür gelişen hastalarda spastisite tedavisi için kullanılmamalıdır.

DYSPORT, çocuklarda serebral palsi ile ilişkili spastisite tedavisi için sadece 2 yaş veya üzerindeki çocuklarda kullanılmalıdır.

İntramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulandığında DYSPORT, önerilen enjeksiyon yer(ler)inde enflamasyon/enfeksiyon bulunan veya kanama süresi uzun olan hastalarda yalnızca çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

DYSPORT kaşlar arasında oluşan çizgilerin tedavisinde kullanıldığında, uygulama öncesinde hastanın yüz anatomisinin incelenmesi gerekmektedir. Yüzde asimetri, pitoz, aşırı dermatoşalazis, sikatris ve bu anatomide önceki cerrahi müdahaleler sonucu meydana gelen tüm değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.

DYSPORT, bir uygulama süresince tek bir hastayı tedavi etmek için kullanılmalıdır. Artık kalan kullanılmamış ürün Bölüm 6.6.'ya uygun olarak atılmalıdır. Ürünün hazırlanması, uygulanması, kullanılmamış olan çözeltinin inaktivasyonu ve atılmasına dikkat edilmelidir.

Bu ürün az miktarda insan albumini içermektedir. İnsan kanı veya kan ürünlerinin kullanımını takiben viral enfeksiyonların geçiş riski kesin olarak dışlanamaz.

DYSPORT alan hastalarda botulinum toksine karşı nadiren antikor oluşumu bildirilmiştir. Klinik olarak, nötralize edici antikorlar tedaviye karşı yanıtta önemli ölçüde kötüleşmeye neden olabilir ve/veya dozun artırılmasını gerektirebilir.

Daha önce botulinum toksin tip A içeren bir ürüne karşı alerjik reaksiyon göstermiş olan hastalara enjeksiyon yapılmadan önce dikkatli olunmalıdır. Bir başka alerjik reaksiyon riski, tedavinin faydasına karşı değerlendirilmelidir.

Bu ürün 2.5 miligram laktoz içermektedir ancak; kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Botulinum toksinin etkileri, nöromüsküler fonksiyonu direkt veya indirekt olarak etkileyen ilaçlarla (örneğin aminoglikozitler, kürar benzeri non-depolarizan blokörler, kas gevşeticiler) artabilir. Bu ilaçlar botulinum toksin ile tedavi gören hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Özel veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Botulinum toksinin hamile kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı sayıda veri mevcuttur.

Hayvan çalışmaları, maternal toksisiteye sebep olan yüksek dozlar dışında hamilelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerine doğrudan veya dolaylı bir zararlı etkiye işaret etmemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, maternal toksisiteye sebep olan yüksek dozlarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

DYSPORT hamilelik sırasında yalnızca yarar fetüse karşı potansiyel riski doğruluyorsa kullanılmalıdır.

Hamile kadınlara verilirken özellikle dikkat edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Botulinum toksinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. *Botulinum* toksinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Laktasyon süresince *botulinum* toksin kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Üreme yeteneği/fertilite üzerine herhangi bir veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanım yeteneğini geçici olarak etkileyebilecek kas güçsüzlüğü veya görsel bozuklukların oluşma riski bulunmaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ağız kuruluğu, kaslarda aşırı güçsüzlük, disfaji, ölümcül sonuçlar doğurabilen aspirasyon/aspirasyon pnömonisi gibi toksinin uygulama yerinden uzağa yayılmasından doğan yan etkiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Hipersensitivite reaksiyonları pazarlama sonrası deneyim olarak ayrıca bildirilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genel:

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Nevraljik kas erimesi (nevraljik amiyotrofi)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Deride döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Genel güçsüzlük, yorgunluk, grip-benzeri sendrom ve enjeksiyon bölgesinde ağrı/morarma

İlaveten, endikasyona spesifik şu yan etkiler bildirilmiştir:

Yetişkinlerde, üst ekstremitayı etkileyen fokal spastisitenin semptomatik tedavisi

Aşağıda verilen yan etkiler yetişkinlerde üst ekstremitayı etkileyen fokal spastisitenin semptomatik tedavisi için DYSPORT ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Disfaji*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas güçsüzlüğü, kas ağrısı

Yaygın olmayan: Ekstremitede ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Uygulamayı takiben enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (örn., ağrı, eritem, şişlik vb.) bildirilmiştir, asteni, yorgunluk, grip benzeri hastalık.

*Disfaji için sıklık, açık-etiketli çalışmalardan elde edilen birleştirilmiş verilerle belirlenmiştir. Disfaji, yetişkinlerde üst ekstremita endikasyonu için yapılan çift-kör çalışmalarda gözlenmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası kullanım süresince firmaya bildirilen advers etkilerin profili, ürünün farmakolojisini ve klinik çalışmalarda gözlenenleri yansıtmaktadır. Sporadik hipersensitivite raporları mevcuttur.

Toksin etkisinin enjeksiyon bölgesinden uzak bölgelere yayılmasından kaynaklanan advers etkiler (aşırı kas güçsüzlüğü, disfaji, ölümcül olabilen aspirasyon pnömonisi) nadiren bildirilmiştir.

İki yaş ve üzeri pediyatrik serebral palsi hastalarında spastisiteden dolayı dinamik ekinus ayak deformitesi

Aşağıda verilen yan etkiler, serebral palsiden doğan bacak spastisitesi için DYSPORT ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda gözlenmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Bacak kasında güçsüzlük, kas ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: İdrar kaçırma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Anormal yürüyüş

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın: Düşmeden dolayı kazara incinme

Düşmeden dolayı kazara incinme ve anormal yürüyüş, ambulasyon ve denge ile ilişkili diğer kaslara DYSPORT yayılması ve/veya hedef kas(lar)da aşırı zayıflıktan dolayı oluşabilir.

Spazmodik tortikolis

Aşağıda verilen yan etkiler, spazmodik tortikolis için DYSPORT ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, fasiyal parezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, görme keskinliğinde azalma

Yaygın olmayan: Diplopi, pitozis

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Disfoni, dispne

Seyrek: Aspirasyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Disfaji, ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Bulantı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kaslarda güçsüzlük

Yaygın: Boyun ağrısı, müsküloskeletal ağrı, miyalji, ekstremitte ağrısı, müsküloskeletal sertlik

Yaygın olmayan: Kas atrofisi, çene bozukluğu

Disfaji daha çok *sternomastoid* kasına enjeksiyonu takiben oluşmakta ve dozla ilişkili olduğu görünmektedir. Semptomlar iyileşinceye kadar hafif bir diyet gerekebilir.

Bu yan etkilerin 2-4 hafta içinde iyileşmesi beklenir.

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm

Aşağıda verilen yan etkiler, blefarospazm ve hemifasiyal spazm için DYSPORT ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Yüz kaslarında güçsüzlük

Yaygın olmayan: Fasiyal paralizi

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Pitoz

Yaygın: Diplopi, gözde kuruluk, gözde yaşarma

Seyrek: Oftalmopleji

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Göz kapağında ödem

Seyrek: Göz kapaklarının içe kıvrılması

Yan etkiler DYSPORT'un derin veya yanlış yere enjeksiyonlarının diğer yakın kas gruplarının geçici olarak paralizisine neden olmasıyla oluşabilir.

Aksiller hiperhidroz

Aşağıda verilen yan etkiler, hiperhidroz için DYSPORT ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, parastezi, göz kapağında istemsiz kas kasılmaları

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Burun kanaması

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kompensatuvar terleme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Omuz, üst kol ve boyunda ağrı, omuz ve baldırda miyalji

Orta ila şiddetli glabella çizgileri

Aşağıda verilen yan etkiler, orta ila şiddetli glabella çizgilerinin görünüşünde geçici iyileşme için DYSPORT ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Fasiyal parezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Astenopi, pitoz, göz kapağında ödem, gözyaşında artış, göz kuruluğu, kaslarda seğirme

Yaygın olmayan: Bulanık görme, diplopi, görme bozuklukları, gözün hareket bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Enjeksiyon bölgesine komşu kas(lar)da zayıflık. Bu, yaygın olarak göz kapağı düşüklüğü, astenopi veya yaygın olmayan şekilde yüz kaslarında parezi veya görsel bozukluklara sebep olabilir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, morarma, kaşıntı, parestezi, eritem, döküntü dahil) (Bu etkiler plasebo grubunda da sıklıkla görülmüştür.)

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası kullanım sırasında firmaya bildirilen yan etki profili klinik çalışmalarda görülen yan etkileri yansıtır. Nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Toksin etkisinin enjeksiyon bölgesinden uzak bölgelere dağılımından kaynaklanan advers etkiler (aşırı kas güçsüzlüğü, disfaji, ölümcül olabilen aspirasyon pnömonisi, bkz. Bölüm 4.8) nadiren bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozlar uzakta ve derin nöromusküler paraliz oluşturabilir. Aşırı dozlar dolaşıma nörotoksin geçme riskini artırabilir ve oral botulinum zehirlenmesi etkileri ile ilişkili komplikasyonlara neden olabilir (örn. disfaji ve disfoni). Aşırı dozlar solunum kaslarının paralizine neden olduğunda solunum desteği gerekebilir. *Botulinum toksine* karşı spesifik bir antidot yoktur; antitoksinin yararlı olması beklenmez ve genel destekleyici tedavi önerilir. Aşırı dozaj durumunda hasta sistemik güçsüzlük veya kas paralizinin herhangi bir işaret ve/veya semptomu için tıbbi olarak izlenmelidir. Eğer gerekiyorsa semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Aşırı dozaj semptomları enjeksiyonu takiben hemen görülmeyebilir. Kazara enjeksiyon veya oral alım olursa, kişi kas paralizi veya aşırı kas zayıflığı işaret ve/veya semptomları bakımından bir kaç hafta boyunca tıbbi olarak denetlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer kas gevşeticiler, periferik olarak etki gösteren ajanlar
ATC kodu: M03AX01

Etki mekanizması

Clostridium botulinum tip A toksin-hemaglutinin kompleksi, asetilkolin salıverilmesine karşı proksimal bölgede presinaptik etkiyle nöromüsküler kavşakta periferik kolinerjik transmisyonu bloke eder. Toksin sinir uçlarında, Ca^{+2} ile tetiklenerek transmitter salımı ile sonuçlanan bu olayları antagonize ederek çalışır. Postgangliyonik kolinerjik geçiş veya postgangliyonik sempatik geçişi etkilemez.

Toksin etki mekanizması, toksinin presinaptik sinir membranına hızlı ve kuvvetli bir şekilde tutunduğu bir başlangıç bağlanma basamağı içermektedir. İkinci olarak, toksinin paraliz başlangıcına sebebiyet vermeden presinaptik membranı geçtiği bir internalizasyon basamağı mevcuttur. Son olarak toksin, Ca^{2+} - aracılı asetilkolin salım mekanizmasını bozarak asetilkolin salımını inhibe eder; böylelikle son plak potansiyelini azaltır ve paraliziye neden olur.

İmpuls geçişinin yeniden kazanılması, yeni sinir terminallerinin oluşması ve post sinaptik motor son plak ile temas kurulması şeklinde adım adım gerçekleşir. Bu proses deney hayvanlarında 6-8 hafta sürer.

Terapötik dozlar sistemik etkiye sahip değildir.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Glabella çizgileri endikasyonunun klinik geliştirmesi süresince 2600'den fazla hasta farklı klinik çalışmalara dahil olmuştur.

Klinik çalışmalarda, orta ila şiddetli glabella çizgilerine sahip 1907 hasta, 50 ünitelik önerilen doz ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 305'i, iki pivotal, Faz III, çift-kör placebo kontrollü çalışmada, 1200'ü uzun-dönem, açık-etiketli, Faz III, tekrarlayan doz çalışmasında 50 ünite ile tedavi edilmiştir. Kalan hastalar ise destekleyici çalışmalar ve doz belirleme çalışmalarında tedavi görmüştür.

Yanıtın başlangıcına kadar olan medyan süre, tedaviyi takip eden 2-3 gündür; maksimum etki 30. günde gözlenmiştir. DYSPORT enjeksiyonları, pivotal plasebo kontrollü faz III çalışmalarının her ikisinde de glabella çizgilerinin şiddetini 4 aya kadar anlamlı ölçüde azaltmıştır. Bu çalışmaların birinde anlamlı etki 5 ay sonraya kadar devam etmiştir.

Enjeksiyonu takip eden 30 günde araştırmacıların değerlendirmesi, hastaların %90'ının (273/305) tedaviye yanıt verdiğini göstermiştir; bu oran plasebo ile tedavi edilen hastalarda %3 (4/153) olmuştur (maksimum kaş çatma ile hiç glabella çizgisi yoktur veya hafif çizgiler mevcuttur). Enjeksiyondan 5 ay sonra, DYSPORT ile tedavi edilen hastaların %17'si (32/190), ilgili çalışmada plasebo ile tedavi edilen hastaların %1'ine (1/92) kıyasla tedaviye

yanıt vermeye devam etmiştir. 30 gün sonra hastaların maksimum kaş çatmada kendi değerlendirmeleri, DYSPORT ile tedavi edilenler için %82 (251/305) ve plasebo ile tedavi edilenler için %6 (9/153)'lık bir yanıt oranı vermiştir. Araştırmacının maksimum kaş çatmadaki değerlendirmesine göre, bu değerlendirmenin yapıldığı bir pivotal Faz III çalışmada 2 aşamalı iyileşme gösteren hasta oranı %77'dir (79/103).

177 hastalık bir alt grup, tedaviden önce orta veya şiddetli glabella çizgilerine sahiptir. Bu popülasyonun araştırmacılar tarafından değerlendirilmesi, tedaviden 30 gün sonra, yanıt verenlerin, plasebo ile tedavi edilen hastaların %10'una (8/78) karşılık DYSPORT ile tedavi edilen hastaların %71'i (125/177) olduğunu göstermiştir.

Uzun-dönem açık etiketli, tekrarlayan doz çalışması, yanıtın başlangıcına kadar geçen 3 günlük medyan sürenin tekrarlayan doz siklusları boyunca idame ettirildiğini göstermiştir. Araştırmacı tarafından 30. günde, maksimum kaş çatmada belirlenen yanıt oranı tekrarlayan sikluslar boyunca idame ettirilmiştir (5 siklus üzerinden %80-91 aralığında). Tekrarlayan doz siklusları boyunca yanıt veren oranı, tedaviden 30 gün sonra, DYSPORT ile tedavi edilen hastaların %56-74'ünün araştırmacılar tarafından yanıt verenler olarak değerlendirilmesi sonucu tek doz çalışmalarıyla uyumludur.

Yetişkinlerde, üst ekstremitayı etkileyen fokal spastisitenin semptomatik tedavisi:

Üst ekstremitate spastisitesi tedavisi için DYSPORT'un etkinlik ve güvenliliği, en az 6 aylık inme-sonrası veya travmatik beyin hasarı sonrası dönemde olan üst ekstremitate spastisiteli 238 hastayı kapsayan (159 DYSPORT ve 79 plasebo) bir randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

Primer etkinlik değişkeni, 4. haftada primer hedeflenen kas grubu (PHKG) kas tonusu olup, Modifiye Ashword Skalası (MAS) ile ölçülmüştür. Birinci sekonder sonlanım noktası Doktor Global Değerlendirmesi (DGD) ile ölçülen tedavi yanıtıdır. 4. ve 12. haftalarda elde edilen esas sonuçlar aşağıda gösterilmektedir:

	4. Hafta			12. Hafta		
	Plasebo (N=79)	DYSPORT (500 ünite) (N=80)	DYSPORT (1000 ünite) (N=79)	Plasebo (N=79)	DYSPORT (500 ünite) (N=80)	DYSPORT (1000 ünite) (N=79)
MAS ile ölçülen PHKG kas tonusunda başlangıç düzeyinden EKK ortalama değişimi	-0.3	-1.2**	-1.4**	-0.1 n=75	-0.7** n=76	-0.8** n=76
Tedaviye verilen yanıtın EKK ortalama DGD'si	0.7	1.4*	1.8**	0.4 n=75	0.5 n=76	1.0* n=76
MAS'deki bilek fleksör kas tonusunda başlangıç düzeyinden EKK ortalama değişimi	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
MAS'deki parmak fleksör kas tonusunda başlangıç düzeyinden EKK ortalama değişimi	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70

MAS'deki dirsek fleksör kas tonusunda başlangıç düzeyinden EKK ortalama değişimi	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46
MAS'deki omuz ekstensörleri kas tonusunda başlangıç düzeyinden EKK ortalama değişimi (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; EKK = En Küçük Kareler (1) Tedavi ve plasebo gruplarının düşük sıklığı sebebiyle herhangi bir istatistiksel test gerçekleştirilmemiştir.						

Tedavinin fonksiyonel bozukluk üzerine etkisinin araştırılması amacıyla Yetiyitimi Değerlendirme Ölçeği (YDÖ) üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır. Tedavinin ana hedefi için YDÖ skoruna yanıt verenler (ITT Popülasyonu) aşağıda gösterilmektedir:

Tedavi Grubu	4. Hafta % Yanıt veren	12. Hafta % Yanıt veren
Dysport 500 U	50.0 n=80 p = 0.13	41.3 n=76 p = 0.11
Dysport 1000 U	62.0 n=78 p = 0.0018	55.7 n=76 p = 0.0004
Plasebo	39.2 n=79	32.9 n=75

*YDÖ kapsamına giren alanlar hijyen, kolun pozisyonu, giyinme ve ağrıdır.

4. haftada, tüm kas gruplarında (parmak, bilek veya dirsek fleksörleri) Tardieu Skalası'na göre yapılan değerlendirmeye göre, 500 U ve 1000 U'nin her ikisi de spastisite açısı ve derecesinde plaseboyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Plaseboyla karşılaştırıldığında tüm kas grupları için spastisite derecesindeki azalma 1000 U dozda 12. haftada da anlamlıdır.

DYSPORT 1000 U 4. haftada dirsek (+18.3 derece), bilek (+35.2 derece) ve parmak kaslarında (+11.8 derece) aktif hareket açıklığını klinik olarak anlamlı sınırlarda istatistiksel olarak iyileştirmiş olup, plasebo grubunda herhangi bir iyileşme olmamıştır. DYSPORT 500 U parmak kaslarının aktif hareket açıklığında benzer faydalar sağlamıştır.

Atelin bireyler tarafından uygulanma kolaylığındaki iyileşmeler, 4. ve 12. haftalarda DYSPORT 1000 U ve 500 U tedavi gruplarında plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olmuştur.

Takip eden bir açık-etiketli genişletme çalışmasında, minimum 12 hafta sonra klinik ihtiyaç sebebiyle yeniden tedaviye karar verilmiştir. Omuz kaslarına uygulanacağı durumda 1000 U'den 1500 U'ye kadar olan dozlara izin verilmiştir. MAS (yanıt oranının %75 olduğu plasebo kontrollü çalışmaya karşılık, %75 ila %80 arasında değişen yanıt oranına sahip açık etiketli çalışma ile kanıtlanmıştır) ve PGA'ya göre, üst ekstremitte kaslarına enjekte

edildiğinde, tekrarlı uygulamadan sonra DYSPORT'un etkililiği 1 yıla kadar devam etmiştir. DYSPORT etkisi aynı zamanda pasif fonksiyon (Disabilite Değerlendirme Skalası), spastisite (Tardieu Skalası), aktif hareket açıklığı ve atelin uygulama kolaylığı üzerinde devam etmiş ve ilerlemiştir.

Blefarospazm

Üç DYSPORT dozu, 1 tedavi siklusu boyunca bir klinik çalışmada incelenmiştir.

Etkililik, her tedavi ve plasebo grubu arasında Normal Aktivite Yüzdesi (PNA) değerlerindeki (Blefarospazm Disabilite Skalası'ndan elde edilen) farklılıkların medyanı ile ölçülmüştür. Artan DYSPORT dozu ile blefarospazmdaki doza bağlı ilerleme, tüm tedavi gruplarında plaseboya üstün gelecek şekilde aşikardır.

Aktif gruptaki PNA değerlerinin başlangıçtan değişiminin medyanı ve plasebo grubundaki PNA değerlerinin başlangıçtan değişiminin medyanı arasındaki fark Vizit	DYSPORT 40 Ünite (N=30)	DYSPORT 80 Ünite (N=31)	DYSPORT 120 Ünite (N=31)
4.hafta	%31.2	%41.3	%48.5
8.hafta	%36.0	%48.3	%55.0
12.hafta	%36.0	%36.3	%50.0
16.hafta	%10.5 [a]	%24.2	%31.3

[a] p değeri > 0.001

4, 8 ve 12. haftalarda, 40, 80 ve 120 ünitelik DYSPORT tedavi grupları için, PNA değerlerinde başlangıçtan değişimin medyanı, plasebo grubundakilerle karşılaştırıldığında anlamlı ve belirgin şekilde yüksektir.

Ayrıca 16. haftada, 80 ve 120 ünitelik DYSPORT tedavi grupları plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, 80 ünite ve 120 ünite dozlardaki yüksek yanıt süresini işaret eden anlamlı bir farklılık gözlenmiştir.

İlgili Tedaviye İlişkin Yan Etki (TEAE) insidansı, özellikle pitozis, DYSPORT tedavi gruplarında plasebo tedavi grubuna kıyasla daha yüksektir ve doza bağlı olarak yüksek DYSPORT dozlarında yüksek insidans görülmüştür (aşağıdaki tabloya bakınız).

	İstatistik	Plasebo (N=26)	DYSPORT 40 Ünite (N=31)	DYSPORT 80 Ünite (N=31)	DYSPORT 120 Ünite (N=31)
Hastalara ilişkin TEAE	n (%)	3 (12)	19 (61)	23 (74)	26 (84)
Hastalara ilişkin göz TEAE	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Botulinum toksin ile farmakokinetik çalışmalar, yüksek potens, farmakolojik etki gösterecek şekilde dahil edilen en küçük dozlar, bileşiğin yüksek molekül ağırlığı ve yeterli derecede yüksek spesifik aktivite elde etmek için toksinin etiketlenme gücüyle hayvanlarda sorunlara yol açmıştır. I¹²⁵ etiketli toksinin kullanıldığı çalışmalar, reseptör bağının spesifik ve doyurulabilir olduğunu ve toksin reseptörlerin yüksek dansitesinin, yüksek potense katkıda bulunan bir faktör olduğunu göstermiştir.

Maymunlardaki doz ve zaman yanıtları, düşük dozların 2-3 günlük gecikmeyle enjeksiyondan 5-6 gün sonra pik etkisi yaptığını göstermiştir. Kas paralizi ve oküler değişiklikler ile ölçülen etki süresi 2 hafta ile 8 ay arasında değişmiştir. İnsanlarda somut çalışmalar yapılmamasına rağmen bu örnek aynı zamanda insanlarda da görülür ve bağlanma, internalizasyon ve nöromusküler bağlantıdaki değişimlere yorulur.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hamile sıçanlara ve tavşanlara sırasıyla 79 ünite/kg ve 42 ünite/kg dozlarında günlük intramusküler enjeksiyon ile *Clostridium botulinum* toksin tip A verilen üreme toksisite çalışmaları embriyo/fetal toksisite göstermemiştir. İmplantasyon kayıplarıyla ilişkili şiddetli maternal toksisite her iki türde de yüksek dozlarda gözlenmiştir. *Clostridium botulinum* toksin tip A, sıçan ve tavşanlarda teratojenik bir etki göstermemiş ve sıçanlarda F1 jenerasyonu üzerinde pre- ve post- natal çalışmalarda herhangi bir etki gözlenmemiştir. Erkek ve dişi sıçanların fertilitesi, yüksek dozlardaki kas paralizisinden dolayı azalan çiftleşme ile azalmıştır.

Sıçanlarda 12 ünite/hayvan'a kadar uygulanan kronik bir toksisite çalışmasında herhangi bir sistemik toksisite belirtisine rastlanmamıştır. Kronik toksisite klinik dışı çalışmalar ve üremedeki etkiler, *Clostridium botulinum* toksin tip A etki mekanizmasıyla ilişkili enjekte edilen kaslar üzerindeki değişikliklerle sınırlıdır.

Tavşanların gözüne *Clostridium botulinum* toksin tip A uygulanmasını takiben herhangi bir oküler iritasyon oluşmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

%20 albümin çözeltisi, laktoz.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

Ambalajı içindeki ürünün raf ömrü 2-8°C’de saklandığında 24 aydır.

Ürünün sulandırmadan sonra 2-8°C’de 24 saatlik stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım öncesi saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğunda olup, normalde 2-8°C’de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C ila 8°C). Dondurmayınız.

Çözünmüş ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3’e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kap/kapak yapısı:

3 ml kapasitede tip 1 cam flakon. 13 mm’lik bromobütil liyofilize kapaklar, 13 mm’lik merkezi delikli, sıkıştırılmalı alüminyum mühürle kapatılmıştır.

Ambalajın içeriği:

Cam flakon içerisinde sulandırma için beyaz liyofilize toz.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Flakon veya şırınga içinde arta kalan DYSPORT seyreltik hipoklorit çözeltisi ile inaktive edilmelidir.

Kullanılmamış her bir çözelti atılmalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir. Çevreyi korumak amacıyla, kullanılmayan DYSPORT şehir suyuna veya çöpe atılmamalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. A.Ş.

Mustafa Kemal Mah., 2119. Sok., No:3, D:2-3,

06520, Çankaya/ ANKARA

Tel: 0312 219 62 19

Fax: 0312 219 60 10

8. RUHSAT NUMARASI

112/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31/07/2002

Ruhsat yenileme tarihi: 13/08/2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ