

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DYSPORT 500 U enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Clostridium botulinum tip A toksin-hemaglutinin kompleksi (etkin madde üretimine giren hammaddelerin hazırlanışında domuzdan elde edilmiş "Proteoz Pepton No.3", domuz ve sığırdan elde edilmiş "NZ Amin-A" bulunmaktadır)500 Ünite

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,
- Yetişkinlerde, inme veya travmatik beyin hasarından (TBI) kaynaklanan ve ayak bileğini etkileyen alt ekstremita fokal spastisitesinin semptomatik tedavisinde,
- İki yaş veya üzeri pediyatrik serebral palsi hastalarında spastisiteden dolayı dinamik ekinus ayak deformitesinde,
- 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) görünümünde geçici iyileştirme,
- 65 yaş altı yetişkin hastalarda, maksimum gülüş sırasında gözlenen ve şiddeti hastanın psikolojisi üzerinde önemli etkiye sahip lateral kantal çizgilerinin (kazayağı çizgileri) görünümünde geçici iyileşme tedavilerinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Yalnızca uygun niteliklere sahip tedavi ve gerekli ekipmanların kullanımı konusunda uzmanlık sahibi doktorlar tarafından uygulanmalıdır.

Ürünün sulandırılması ile berrak, renksiz, partikül madde içermeyen bir çözelti elde edilir.

Enjeksiyonluk çözelti için tozun sulandırılmasına ilişkin talimatlar, flakonun kullanımı ve imhası için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde fokal spastisite

Yetişkinlerde, üst ekstremitayı etkileyen fokal spastisitenin semptomatik tedavisi:

İlk tedavi ve takip eden tedavi uygulamalarında dozlama, ilgili kasların boyut, sayı ve yeri, spastisitenin şiddetine, lokal kas zayıflığının varlığına, hastanın bir önceki tedaviye verdiği yanıtı ve/veya DYSPORT 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. Verilen bir uygulama seansında toplam doz 1000 Ünite'yi aşmamalıdır.

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
Lattisimus 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.

Klinik iyileşme, enjeksiyondan 1 hafta sonra beklenebilir ve 20 haftaya kadar sürebilir. Enjeksiyonlar 12 haftadan daha sık olmamak koşuluyla, her 12-16 haftada bir veya yanıtın idamesi için gereken sıklıkta tekrarlanabilir. Yeniden enjeksiyon sırasında kas spastisitesinin derecesi ve yapısı, Botulinum Toksin Tip A dozu ve enjeksiyon uygulanacak kaslarda değişim gerektirebilir.

Ayak bileğini etkileyen alt ekstremitte spastisitesi:

Klinik çalışmalarda, 1000 U ve 1500 U, seçilen kaslara dağıtılmıştır.

Başlangıç ve takip eden tedavi seanslarında doz, dahil edilen kasların sayısı ve boyutu, spastisitenin şiddeti, ayrıca lokal kas güçsüzlüğü varlığı ve hastanın bir önceki tedaviye verdiği yanıt da göz önünde bulundurularak, kişiye özgü belirlenmelidir.

Ancak, toplam doz 1500 U'yi geçmemelidir.

Genel olarak, hiçbir enjeksiyon bölgesine 1 mL'den fazla uygulanmamalıdır.

Kas	Önerilen DYSPO RT dozu (U)	Kas başına enjeksiyon bölgesi sayısı
Primer hedef kas		
Soleus kası	300-550 U	2-4
Gastroknemius:		
Medial baş	100-450 U	1-3
Lateral baş	100-450 U	1-3
Distal kaslar		
Tibialis posterior	100-250 U	1-3
Fleksör digitorum longus	50-200 U	1-2
Fleksör digitorum brevis	50-200 U	1-2
Fleksör hallucis longus	50-200 U	1-2
Fleksör hallucis brevis	50-100 U	1-2

Kas spastisitesinin derecesi ve şekli, yeniden enjeksiyon sırasında DYSPO RT dozu ve enjeksiyonun uygulanacağı kaslarda değişiklik gerektirebilir.

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

Tekrar DYSPO RT tedavisi, her 12 ila 16 haftada bir veya gerekli ise, klinik semptomların dönüşüne bağlı olarak, bir önceki enjeksiyondan sonra, 12 haftadan erken olmamak koşuluyla daha uzun uygulanmalıdır.

Üst ve alt ekstremiteler:

Eğer aynı tedavi seansı sırasında üst ve alt ekstremitelere tedavi gerekli ise, her bir ekstremiteye enjekte edilecek DYSPO RT dozu, bireyin ihtiyacına göre ve ilgili pozolojiye uygun olarak belirlenmeli ve 1500 U'lik toplam dozu geçmemelidir.

Uygulama şekli:

DYSPORT, üst ve alt ekstremitayı etkileyen fokal spastisite tedavisinde, mililitrede 100, 200 veya 500 Ünite içeren bir çözelti elde etmek üzere sodyum klorür çözeltisi (%0,9 a/h) ile sulandırılarak yukarıda detayları verilen kaslara intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.

İki yaş veya üzeri pediatrik serebral palsi hastalarında spastisiteden dolayı dinamik ekinus ayak deformitesi

Başlangıç ve takip eden tedavi seanslarında doz, dahil olan kasların sayısı, boyutu ve yerleşimi, spastisitenin şiddeti, lokal kas güçsüzlüğü varlığı, hastanın bir önceki tedaviye verdiği yanıt ve/veya botulinum toksinlerle olan advers etki hikayesi göz önünde bulundurularak, kişiye özgü belirlenmelidir. Tedavi başlangıcı için daha düşük dozla tedaviye başlanmasına dikkat edilmelidir.

Her tedavi seansında uygulanan maksimum total DYSPORT dozu, unilateral alt ekstremita enjeksiyonları için 15 Ünite/kg'ı ve bilateral enjeksiyonlar için 30 Ünite/kg'ı geçmemelidir. Bunun yanında, her bir tedavi seansında total DYSPORT dozu 1000 Ünite'yi veya 30 Ünite/kg'ı (hangisi daha düşük ise) geçmemelidir. Uygulanan total doz, alt ekstremitenin/ekstremitelerin etkilenen spastik kasları arasında bölüştürülmelidir. Mümkün olduğunda doz, herhangi bir enjeksiyonda, birden fazla enjeksiyon bölgesi boyunca dağıtılmalıdır.

Herhangi bir enjeksiyon bölgesine 0,5 mL DYSPORT'dan fazlası uygulanmamalıdır. Önerilen dozlama için aşağıdaki tabloya bakınız:

Kas	Her kas her bacak başına önerilen doz aralığı (U/kg vücut ağırlığı)	Her kas başına enjeksiyon bölgesi sayısı
Gastroknemius	5 ila 15 U/kg	4'e kadar
Soleus	4 ila 6 U/kg	2'ye kadar
Tibialis posterior	3 ila 5 U/kg	2'ye kadar
Total doz	15 U/kg/bacak	

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, bir önceki enjeksiyondan sonra 12 haftadan daha yakın olmamak koşuluyla, tekrar DYSPORT tedavisi uygulanmalıdır. Klinik çalışmalarda hastaların büyük bir kısmı 16-22. haftalar arasında yeniden tedavi edilmiştir. Ancak, bazı hastalarda tedavi yanıtı 28 hafta gibi daha uzun bir süre devam etmiştir.

Kas spastisitesinin derecesi ve şekli, yeniden enjeksiyon sırasında DYSPORT dozu ve enjeksiyonun uygulanacağı kaslarda değişiklik gerektirebilir.

Klinik iyileşme enjeksiyondan sonra 2 hafta içerisinde beklenebilir.

Uygulama şekli:

Pediatrik serebral palsi spastisitesi tedavisinde DYSPORT sodyum klorür çözeltisi ile (%0,9 a/h) sulandırılır ve yukarıda detaylandırıldığı şekilde intramüsküler enjeksiyonla uygulanır (ayrıca bkz. Bölüm 6.6).

Spazmodik tortikolis

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 her hasta başına, iki veya üç en aktif boyun kasına uygulanan ve bölünmüş dozlar halinde verilen 500 Ünite'dir.

- 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 hipertrofisine 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 olabilse de, 250-1000 Ünite aralığındaki dozlar önerilir. Uygulanan maksimum doz 1000 Ünite'yi geçmemelidir.

Tortikolisde semptomların iyileşmesi enjeksiyondan sonraki hafta içinde beklenebilir. Enjeksiyonlar, etkilerin kaslarda ne kadar devam ettiğine bağlı olarak 12 haftadan daha sık olmamak koşuluyla yaklaşık her 16 haftada bir veya yanıtın idamesi için gereken sıklıkta tekrarlanabilir.

Uygulama şekli:

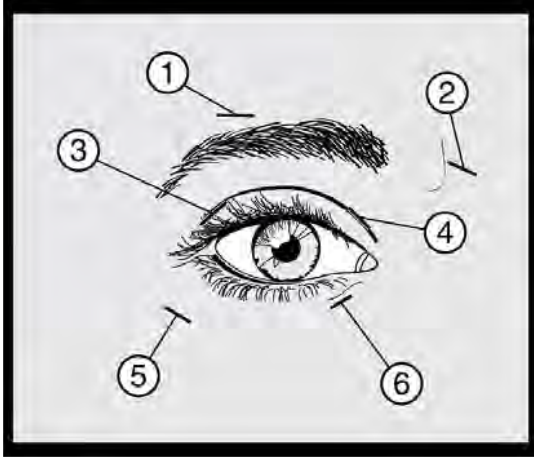
Spazmodik tortikolis tedavisinde DYSPORT, mililitrede 500 Ünite içeren bir çözelti elde etmek için sodyum klorür çözeltisi (%0,9 a/h) ile sulandırılır (bkz. Bölüm 6.6). DYSPORT spazmodik tortikolis tedavisinde yukarıdaki gibi intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm

Benign esansiyel blefarospazm için DYSPORT tedavisi üzerinde gerçekleştirilen bir doz belirleme klinik çalışmasında, her bir göze uygulanan 40 Ünite'lik doz anlamlı derecede etkili olmuştur. Lokal yan etkilerin oluşumu doza bağlı olmasına rağmen (özellikle pitozis), her bir göze uygulanan 80 Ünite ve 120 Ünite ile daha uzun süreli etkiye ulaşılmıştır. Blefarospazm

ve hemifasiyal spazm tedavisinde uygulanan maksimum doz, her bir göze uygulanan 120 Ünite'yi 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 Ünite'ye 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.

Uygulama şekli:

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde DYSPORT, mililitrede 200 Ünite içeren bir çözelti elde etmek için sodyum klorür çözeltisi (%0,9 a/h) ile sulandırılır (bkz. Bölüm 6.6).

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

65 yaş altı yetişkin hastalarda alın bölgesinde görülen orta ila şiddetli derecedeki glabella çizgilerinin (kaşlar arasındaki dikey çizgiler) ve maksimum gülüş sırasında gözlenen ve şiddeti hastanın psikolojisi üzerinde önemli etkiye sahip lateral kantal çizgilerinin (kazayağı çizgileri) görünümünde geçici iyileştirme

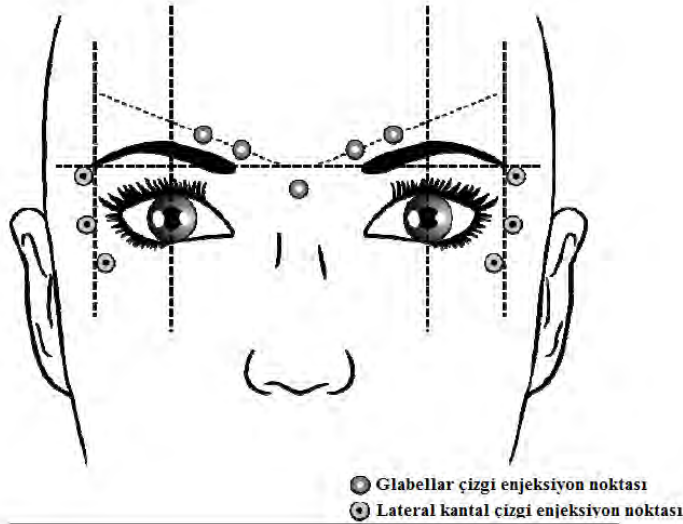
Tedavi aralığı, değerlendirme sonrası her bir hastanın yanıtına göre değişir.

DYSPOORT ile tedavi aralığı her 3 aydan daha sık olmamalıdır.

Makyaj temizlenir ve cilt lokal bir antiseptik ile dezenfekte edilir.

Intramüsküler enjeksiyonlar, steril bir 29-30 G iğne kullanılarak uygulanmalıdır.

Glabella çizgileri ve lateral kantal çizgiler için önerilen enjeksiyon noktaları aşağıda belirtilmektedir:



Glabella çizgileri

Önerilen doz, 5 enjeksiyon bölgesine bölünmüş 50 Ünite DYSPOORT'tur (sulandırılmış çözeltinin 0,25 mL'si). Her 5 bölgeye, doğru açıyla, intramüsküler olarak 10 Ünite uygulanır (sulandırılmış çözeltinin 0,05 mL'si). Yukarıda gösterildiği şekilde, her *corrugator* kasına 2 enjeksiyon ve nazofrontal açının civarındaki *procerus* kasına bir enjeksiyon yapılır.

Anatomik sınırlar, kaşların maksimum çatılarak gözlenmesi ve palpasyonu ile kolayca tespit edilebilir. Enjeksiyon öncesinde orbital kenar altına ekstrevasyonu önlemek için, orbital kenar altına işaret parmağı veya başparmak sıkıca konulmalıdır.

İğne enjeksiyon sırasında içe ve yukarıya doğru tutulmalıdır. Özellikle geniş brow-depressor komplekslerine (*depressor superciliaris*) sahip hastalarda pitozis 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.

Klinik çalışmalarda optimal etki, glabellar çizgilerde, enjeksiyondan sonraki 4 aya kadar gösterilmiştir. Bazı hastalarda yanıt 5 aya kadar devam etmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Lateral kantal çizgiler

Her bir taraf için önerilen doz 30 Ünite DYSPOORT olup (her iki taraf için toplam 60 Ünite, sulandırılmış çözeltinin 0,30 mL'si), 3 enjeksiyon bölgesine bölüştürülür; her 10 Ünite (sulandırılmış çözeltinin 0,05 mL'si) her bir enjeksiyon bölgesine intramüsküler olarak uygulanır.

Enjeksiyon, deriye lateral (20-30° açı) ve oldukça yüzeysel yapılmalıdır. Tüm enjeksiyon noktaları, yukarıda gösterildiği şekilde, *orbicularis oculi* kasının dış kısmında ve orbital kenardan yeterince uzakta (yaklaşık 1-2 cm) olmalıdır.

Anatomik sınırlar, maksimal gülümsemede elle muayene edilir ve gözlemlenirse daha kolay belirlenebilir. Lateral ağız düşmesi ve asimetrik gülümsemeden kaçınmak amacıyla, *zygomaticus major/minör* kasına enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Genel bilgiler

Tedavi başarısızlığı veya tekrarlı enjeksiyonları takiben azalan etki durumunda alternatif tedavi yöntemleri kullanılmalıdır. İlk tedavi seansından sonra tedavinin başarısız olması durumunda aşağıdaki yaklaşımlar göz önünde bulundurulabilir:

- Başarısızlık nedenlerinin analizi, örneğin yanlış kasa enjeksiyon, uygun olmayan enjeksiyon tekniği ve toksine karşı nötralizan antikor oluşumu
- DYSPOORT ile tedavinin uygunluğunun yeniden değerlendirilmesi.

DYSPOORT'un etkililik ve güvenliliği glabellar çizgiler için 24 aya ve 8 tekrarlı tedavi siklusuna kadar, lateral kantal çizgiler için 12 aya ve 5 tekrarlı tedavi siklusuna kadar incelenmiştir.

Uygulama şekli:

Orta ila şiddetli derecede glabella çizgilerinin veya lateral kantal çizgilerin tedavisinde DYSPOORT, mililitrede 200 Ünite içeren bir çözelti elde etmek için sodyum klorür çözeltisi (%0,9 a/h) ile sulandırılır (bkz. Bölüm 6.6).

DYSPOORT, yukarıda anlatıldığı şekilde intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.

Aksiller hiperhidroz

Önerilen başlangıç dozu her koltuk altı için 100 Ünite'dir. Eğer istenen sonuç elde edilemezse, sonraki enjeksiyonlarda her bir koltuk altı için 200 Ünite'ye kadar çıkılabilir. Maksimum doz her bir koltuk altı için 200 Üniteyi geçmemelidir.

Enjeksiyonun uygulanacağı alan, iyot-nişasta testi ile önceden belirlenebilir. Her iki koltuk altı da temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. İntradermal enjeksiyonlar daha sonra, her bölge 10 Ünite olacak şekilde; bir diğer deyişle her bir koltuk altına 100 Ünite olacak şekilde 10 bölgeye uygulanır. Maksimum etki enjeksiyondan 2 hafta sonra gözlenebilmelidir.

Önerilen doz, vakaların çoğunluğunda yaklaşık 48 hafta kadar terlemenin yeterince baskılanmasını temin eder. İlave uygulamalar için enjeksiyon zamanı, 12 haftadan sık olmayacak şekilde, kişiye ve klinik ihtiyaca göre ayarlanmalıdır. Tekrarlanan dozların gittikçe artan bir etkisinin olduğuna yönelik kanıtlar vardır; bu nedenle hastaya verilen her bir tedavinin süresi kişiye özgü olarak belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

DYSPORT, mililitrede 200 Ünite içeren bir çözelti elde etmek için sodyum klorür çözeltisi (%0,9 a/h) ile sulandırılır (bkz. Bölüm 6.6).

Aksiller hiperhidroz tedavisinde DYSPORT, intradermal enjeksiyon ile yukarıda anlatıldığı şekilde uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

DYSPORT 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

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

18 yaş altı hastalar için orta ila şiddetli glabella çizgilerinin ve lateral kantall çizgilerin geçici iyileştirmesinde kullanımı önerilmemektedir.

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

Çocuklarda üst ekstremitte spastisitesi tedavisinde DYSPORT kullanımının güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir.

Çocuklarda spazmodik tortikolide DYSPORT kullanımının etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

18 yaşın altındaki çocuklarda orta ila şiddetli derecedeki glabella çizgilerinin ve lateral kantall çizgilerin görünüşünde geçici iyileştirme için DYSPORT etkililiği ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Çocuklarda aksiller hiperhidrozda DYSPORT kullanımının etkililik ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

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

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

Virüs güvenliği

DYSPORT'un yardımcı maddesi insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. DYSPORT'da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi). Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Hastalar açısından DYSPORT her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Ayrıca, DYSPORT kullanmanız gerekiyorsa doktorunuz, hastalık yapıcı etkenlerin size bulaşmasını önlemek için uygun aşılarınızı (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırmanızı önerebilir.

Toksinin uygulama bölgesinden diğer bölgelere yayılmasından doğan yan etkiler bildirilmiş ve bazı vakalarda disfaji, pnömoni ve/veya çok nadiren ölümle sonuçlanan belirgin debilité ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Terapötik dozlarla tedavi gören hastalarda aşırı kas zayıflığı olabilir. Bu şekildeki istenmeyen etkilerin oluşum riski, önerilen maksimum dozun aşılması ve mümkün olan en düşük etkili dozun kullanılmasıyla azaltılabilir.

DYSPORT, belirgin defektif nöromusküler iletimin klinik veya sub-klinik kanıtlarını gösteren hastalarda (örn. miyastenia gravis) yakın medikal gözlem altında ve dikkatli kullanılmalıdır. Bu gibi hastalarda DYSPORT gibi ajanlara karşı duyarlılık artabilir ve bu da aşırı kas zayıflığıyla sonuçlanabilir. Altta yatan nörolojik bozukluğu olan hastalarda bu yan etkinin ortaya çıkma riski artar.

Özellikle yaşlılarda, alt ekstremitayı etkileyen fokal spastisitenin tedavisinde düşme riski yüksek olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Hastaların alt ekstremita spastisitesi için tedavi edildikleri plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, DYSPORT ve plasebo gruplarındaki hastaların sırasıyla %6,3 ve %3,7'sinde düşme deneyimlenmiştir.

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. Nöromüsküler 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 veya 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'un önerilen doz ve uygulama sıklığı aşılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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.

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

DYSPORT, bir uygulama süresince tek bir hastayı tedavi etmek için kullanılmalıdır. Ürünün hazırlanması ve uygulanması (bkz. Bölüm 4.2) ve kullanılmamış olan sulandırılmış çözeltinin inaktivasyonu ve imhası (bkz. Bölüm 6.6) sırasında özel önlemler alınmalıdır.

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 arttırılmış dozların sürekli kullanımını gerektirebilir.

Glabellar çizgilerin tedavisinde, uygulama öncesinde hastanın yüz anatomisinin incelenmesi gerekmektedir. Yüzde asimetri, ptozis, aşırı dermatoşalazis, skatris ve bu anatomide önceki cerrahi müdahaleler sonucu meydana gelen tüm değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır. Hedef kas aşırı güçsüzlük veya atrofi gösteriyor ise önlem alınmalıdır.

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.

DYSPORT, çocuklarda serebral palsi ile ilişkili spastisite tedavisi için sadece 2 yaş veya üzerindeki çocuklarda kullanılmalıdır. Olası uzak toksin yayılımının pazarlama sonrası raporları, çoğunlukla serebral palsisi olan ve yandaş hastalıkları olan pediatrik hastalarda çok nadir bildirilmiştir. Genel olarak, bu durumlarda kullanılan doz tavsiye edilenden daha fazla olmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

DYSPORT ile yapılan tedavinin sonrasında serebral palsisi olan çocuklarda şiddetli aspirasyon pnömonisi ile bağlantılı olarak, etiket dışı kullanımı takip eden (örneğin, boyun bölgesi), nadiren spontan ölüm raporları rapor edilmiştir. Önemli nörolojik yetmezlik, disfaji veya yakın zamanda aspirasyon pnömonisi veya akciğer hastalığı öyküsü olan pediatrik hastaları tedavi ederken aşırı dikkatli olunmalıdır. Altta yatan zayıf sağlık durumu söz konusu olan hastalarda tedavi, ancak hastaya potansiyel yararın risklerden daha ağır basabileceği kabul edildiği durumlarda uygulanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Dysport, yüksek dozlarda uygulandığında doğurganlığı etkileyebilir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemi kullanmak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Clostridium botulinum tip A toksin-hemaglutinin kompleksinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DYSPORT hamilelik sırasında yalnızca yarar fetüse karşı potansiyel riski doğruluyorsa kullanılmalıdır. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır

Laktasyon dönemi

Clostridium botulinum tip A toksin-hemaglutinin kompleksinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. *Clostridium botulinum* tip A toksin-hemaglutinin kompleksinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Laktasyon süresince *Clostridium botulinum* tip A toksin-hemaglutinin kompleksinin kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Erkek ve dişi sıçanlardaki çalışmalar, fertilite üzerine etkiler göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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

Genel

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).

Aşağıdaki yan etkiler, blefarospazm, hemifasiyal spazm, tortikolis, serebral palsi veya inme/TBI ile ilişkili spastisite ve aksiller hiperhidroz gibi çeşitli endikasyonlara karşı tedavi edilen hastalarda görülmüştür:

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: Asteni, yorgunluk, grip-benzeri sendrom ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (örneğin; ağrı, morarma, kaşıntı, ödem)

İlaveten, endikasyona spesifik şu yan etkiler bildirilmiştir:

Yetişkinlerde, üst ekstremitayı etkileyen fokal spastisitenin semptomatik tedavisi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Disfaji*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas güçsüzlüğü, kas ağrısı, ekstremitede ağrı

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

Alt ekstremiteleri etkileyen fokal spastisite semptomatik tedavisi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Disfaji

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas güçsüzlüğü, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, yorgunluk, grip benzeri hastalık, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, morarma, döküntü, kaşıntı)

Yaralanma ve zehirlenme

Yayın: Düşme

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

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: İdrar kaçıırma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Grip benzeri hastalık, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (örneğin; ağrı, eritem, morarma vb.), yürüme bozukluğu, yorgunluk.

Yaygın olmayan: Asteni

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın: Düşme

Spazmodik tortikolis

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 bozuklukları, 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 görülmektedir. Semptomlar iyileşinceye kadar hafif bir diyet gerekebilir. Bu yan etkilerin 2-4 hafta içinde iyileşmesi beklenir.

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Fasiyal parezi

Yaygın olmayan: Yedinci sinir paralizisi

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Pitozis

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

Orta ila şiddetli glabella çizgileri

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Geçici fasiyal parezi (enjeksiyon bölgelerinin proksimalindeki fasiyal kasların geçici parezisi sebebiyle, çoğunlukla alın bölgesinde pareziyi tanımlar)

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın: Astenopi, göz kapağında pitoz, göz kapağında ödem, gözyaşında artış, göz kuruluğu, kaslarda seğirme (göz çevresindeki kasların seğirmesi)

Yaygın olmayan: Bulanık görme, diplopi, görme bozuklukları

Seyrek: Gözün hareket bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (örneğin; eritem, ödem, iritasyon, döküntü, kaşıntı, parestezi, ağrı, rahatsızlık, batma ve hematoma)

Orta ila şiddetli lateral kantal çizgiler

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, geçici fasiyal parezi (enjeksiyon bölgelerinin proksimalindeki kasların geçici parezisi)

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kapağında ödem, göz kapağında pitozis

Yaygın olmayan: Göz kuruluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (örneğin; hematoma, kaşıntı ve ödem)

Aksiller hiperhidroz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kompensatuvar terleme

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. 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 izlenmelidir.

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 nöromusküler kavşakta periferik kolinerjik transmisyonu bloke eder. Toksin sinir uçlarında, Ca^{+2} ile tetiklenen transmitter salıverilmesi ile sonuçlanan bu olayları antagonize ederek çalışır. Postgangliyonik kolinerjik iletiyi veya postgangliyonik sempatik iletiyi 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 salıverilme mekanizmasını bozarak asetilkolin salıverilmesini inhibe eder; böylelikle son plak potansiyelini azaltır ve paraliziye neden olur.

İmpuls geçişinin yeniden sağlanması, 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Yetişkinlerde, üst ekstremitayı etkileyen fokal spastisitenin semptomatik tedavisi:

Üst ekstremita spastisitesi tedavisi için DYSPORT'un etkililik ve güvenliliği, en az 6 aylık inme-sonrası (%90) veya travmatik beyin hasarı sonrası (%10) dönemde olan üst ekstremita spastisiteli 238 hastayı kapsayan (159 DYSPORT ve 79 plasebo) bir randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Primer hedeflenen kas grubu (PHKG), ekstrinsik parmak fleksörlerini takiben (%56), dirsek (%28) ve bilek fleksörleridir (%16).

Primer etkililik değişkeni, 4. haftada Modifiye Ashword Skalası (MAS – 0'dan 4'e kadar puanlanan 5 puanlı bir ölçek) ile değerlendirilen primer hedeflenen kas grubu (PHKG) kas tonusudur. Birinci sekonder sonlanım noktası Doktor Global Değerlendirmesi (DGD) ile ölçülen tedavi yanıtıdır (-4'den [önemli ölçüde kötü] 0 [değişiklik yok] +4'e kadar [önemli ölçüde ilerlemiş] puanlanan 9 puanlı bir ölçek.). 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) Omuz kasları için tedavi gören hastalara ait sınırlı sayıda veri bulunması nedeniyle, tedavi ve plasebo gruplarının düşük sıklığına bağlı olarak herhangi bir istatistiksel test gerçekleştirilmemiştir.

Tedavinin fonksiyonel bozukluk (pasif fonksiyon) üzerine etkisinin araştırılması amacıyla Yetiyitimi Değerlendirme Ölçeği (YDÖ) üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır. DYSPORT gruplarında, 4. haftada, ortalama değişimde bazı ilerlemeler gözlenirse de, plaseboya kıyasla istatistiksel anlama ulaşmamıştır. Tedavinin ana hedefi için YDÖ skoruna yanıt verenlerin oranı (en az bir derece iyileşme kateden bireyler) aşağıda gösterildiği şekilde, 1000 Ünite dozda anlamlı derecede yüksektir:

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.

Ek olarak, Tardieu Skalası ile değerlendirildiği üzere, özellikle 1000 Ünite dozda, spastisitede (derece ve açı), parmaklar, dirsekler ve bileklerin aktif hareket aralığı ve atelin birey tarafından uygulanmasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Ancak, tedavinin Modifiye Frenchay Skoru ile değerlendirilen aktif fonksiyon üzerine ve EQ5D veya SF-36 ölçeğine göre yaşam kalitesi üzerine etkisi görülmemiştir.

Ayak bileğini etkileyen alt ekstremite

Alt ekstremite spastisitesi tedavisi için DYSPORT'un etkililik ve güvenliliği, inme sonrası beyin hasarı olan ve primer olarak ayak bileği eklemi etkileyen alt ekstremite spastisitesi bulunan 385 hastanın (255'i DYSPORT ve 130'u plasebo ile tedavi gören) dahil edildiği bir pivotal randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

Etkililik için, plaseboya karşı (N=128) iki farklı DYSPORT dozu değerlendirilmiştir; DYSPORT 1000 Ünite (N=125), DYSPORT 1500 Ünite (N=128). Primer hedef kas grubu *gastroknemius-soleus* kompleksidir (GSC). Primer sonlanım noktası diz ekstansiyondayken ayak bileği için değerlendirilen Modifiye Ashworth Skalası (MAS) skorudur.

Primer sonlanım noktası diz ekstansiyondayken ayak bileği için değerlendirilen Modifiye Ashworth Skalası (MAS) skorudur.

DYSPORT, GSC ve klinik tabloya göre en az bir diğer distal veya proksimal alt ekstremite kasına bölünmüştür.

Primer sonlanım noktası değerlendirilirken, diz ekstansiyodayken ayak bileği MAS skoru için (tüm *plantar fleksorler* dahil), 1500 Ünite grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Diz fleksiyodayken ayak bileği MAS skoru değerlendirildiğinde (*gastrocnemius* hariç tüm *plantar fleksorler* dahil), 1000 ve 1500 Ünite gruplarının her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

	4. hafta			12. hafta		
	Plasebo (N=128)	DYSPORT (1000 U) (N=125)	DYSPORT (1500 U) (N=128)	Plasebo (N=128)	DYSPORT (1000 U) (N=125)	DYSPORT (1500 U) (N=128)
Başlangıç düzeyinden EKK ortalama MAS değişimi (diz ekstansiyodayken)	-0,5	-0,6	-0,8*	-0,4	-0,4	-0,6*
Başlangıç düzeyinden EKK ortalama MAS değişimi (diz fleksiyodayken)	-0,4	-0,7*	-0,8**	-0,3	-0,5*	-0,6*

*p<0,05; **p<0,001; EKK=En Küçük Kareler

Tardieu Skalası (TS) ile spastisite değerlendirmesi, DYSPORT 1500 Ünite grubunda 4 ila 20. haftalarda ve DYSPORT 1000 Ünite grubunda 4 ila 12. haftalarda spastisite derecesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. Bunun yanında, 1 ve 16. haftalarda yakalama açısında, yüksek DYSPORT dozunu doğrulayacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterilmiştir.

Normal olmayan DGD verisine bağlı olarak yapılan post-hoc analizi temel alındığında, DYSPORT tedavisi aynı zamanda DGD skoruyla ölçüldüğü şekilde her iki doz için de istatistiksel olarak anlamlı klinik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.

Yüksek doz DYSPORT tedavisi için, uygulamadan sonraki 4. haftadaki pik değişimiyle birlikte bilek dorsifleksiyonunda numerik ilerleme görülmüştür.

Ağrı azalma, yürüme yardımcılarının kullanımı ve yaşam ölçütlerinin kalitesi gibi ilave sonlanım noktaları istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermemiştir.

Bu çalışmanın tamamlanmasında 345 hasta, DYSPORT 1000 Ünite veya 1500 Ünite ile yeniden tedavinin klinik gereksinime göre belirlendiği bir açık etiketli genişletme çalışmasına katılmıştır. Bu uzun dönem takip çalışması, tekrarlı enjeksiyonları takiben spastisiteyle ilişkili sonuç ölçümleri üzerindeki uzun dönem tedavi etkisini doğrulamıştır.

Alt ekstremitede DYSPORT ile gerçekleştirilen çift kör tedavinin 4. haftasından sonra görülen etkililik parametrelerindeki (MAS, DGD ve TS) ilerleme tekrarlanan tedavi süresince idame ettirilmiştir.

Başarılı tedavi sikluslarıyla artan 10 metre yürüme hızında (rahat ve maksimal, ayakkabılı veya ayakkabısız) ilerleme gözlenmiştir.

SPIN skalası ile değerlendirilen alt ekstremitte ağrısında, yürüme yardımcılarının kullanımında veya yaşam ölçütlerinin kalitesinde anlamlı herhangi bir ilerleme gözlenmemiştir.

Blefarospazm

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

Ekililik, 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 aşıkardır.

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 Ünite'lik DYSPORT tedavi grupları için, PNA değerlerinde başlangıçtan değişimin medyanı, plasebo grubundakilerle karşılaştırıldığında anlamlı ve belirgin şekilde yüksektir.

Ayrıca 16. haftada, 80 ve 120 Ünite'lik 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 TEAEler	n (%)	3 (12)	19 (61)	23 (74)	26 (84)
Hastalara ilişkin göz TEAEleri	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)

İki yaş veya üzeri pediatrik serebral palsi hastalarında spastisiteden dolayı dinamik ekinus ayak deformitesi

Serebral palsi ile ilişkili spastisiteden kaynaklanan dinamik ekinus ayak deformitesine sahip çocuklarda çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma (Çalışma Y-55-52120-141) gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Botulinum toksin tedavisi almış veya almamış, 2 veya daha yüksek MAS derecesine sahip toplam 235 hasta, 10 U/kg/bacak, 15 U/kg/bacak DYSPORT veya plasebo almak üzere dahil edilmiştir. Hastaların %41'i, toplam DYSPORT dozu 20 U/kg veya 30 U/kg olacak şekilde bilateral olarak tedavi edilmiştir. Primer etkililik değişkeni 4. haftada, MAS ile ölçülen ayak bileği plantar fleksorlerde başlangıç düzeyinden ortalama değişimdir. Sekonder etkililik değişkenleri 4. haftadaki ortalama DGD ve GAS skorudur. Hastalar tedavi sonrasında en az 12 ve en fazla 28 hafta boyunca takip edilmiştir. Bu çalışma tamamlandığında, hastaların açık etiketli bir genişletme çalışmasına (Çalışma Y-55-52120-147) katılmaları teklif edilmiştir.

4. ve 12. haftada başlangıç düzeyinden MAS değişimi, 4. ve 12. haftada DGD ve GAS (ITT popülasyonu)

Parametre	Plasebo (N=77)	DYSPORT	
		10 U/kg/bacak (N=79)	15 U/kg/bacak (N=79)
Ayak bileği plantar MAS skorunda başlangıç düzeyinden EKK ortalama değişimi			
4. hafta	-0,5	-0,9**	-1,0***
12. hafta	-0,5	-0,8*	-1,0***
Tedaviye DGD yanıtı için EKK ortalama skoru [b]			
4. hafta	0,7	1,5***	1,5***
12. hafta	0,4	0,8*	1,0**
Ortalama EKK GAS skoru [a]			
4. hafta	46,2	51,5***	50,9**
12. hafta	45,9	52,5***	50,5*

*p ≤0,05; **p ≤0,003; ***p ≤0,0006 plaseboya kıyasla; EKK=En Küçük Kareler

[a] GAS skoru, 12 kategorilik bir listeden seçilmiş hedeflerdeki gelişmeyi ölçer. En yaygın seçilen 5 hedef; yürüme şeklinde iyileşme (%70,2), dengede iyileşme (%32,3), düşme sıklığında azalma (%31,1), sendeleme sıklığında azalma (%19,6) ve ilerlemiş mukavemettir (%17,0).

Tardieu Skalasına göre bilek plantar fleksörlerinde iyileşme gözlenmiştir. Spastisite derecesi (Y), 10 Ünite/kg/bacak ve 15 Ünite/kg/bacak DYSPOORT tedavi gruplarının her ikisinde de 4. ve 12. haftalarda plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmiştir. Bunun yanında, yakalama açısı (Xv3), 10 Ünite/kg/bacak DYSPOORT grubunda 12. haftada ve 15 ünite/kg/bacak DYSPOORT grubunda ise 4. ve 12. haftaların her ikisinde de anlamlıdır.

10 Ünite/kg/bacak ve 15 Ünite/kg/bacak DYSPOORT tedavi gruplarının her ikisi de plasebo ile karşılaştırıldığında 4. haftada, toplam Gözlemsel Yürüme Skalası (OGS) skorunda başlangıç noktasından anlamlı iyileşme göstermiştir. Hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bir bölümü, 4. ve 12. haftalarda OGS'de başlangıç ayak teması için tedaviye yanıt vermişlerdir.

Ebeveynler, serebral palsy için duruma özel Modülü, Pediatrik Yaşam Kalitesi Envanteri için tamamlamıştır. 10 Ünite/kg/bacak ve 15 Ünite/kg/bacak DYSPOORT tedavi gruplarında, plaseboyla karşılaştırıldığında, 12. haftada yorgunlukla ilgili olarak başlangıç noktasından istatistiksel olarak anlamlı ilerleme olmuştur. Diğer alt ölçeklerde istatistiksel olarak anlamlı ilerleme gözlenmemiştir.

Bu çalışmanın tamamlanmasından sonra 216 hasta klinik ihtiyaca göre yeniden tedavi alabildikleri bir açık-etiketli genişletme çalışmasına (Y-55-52120-147) katılmıştır. Distal (*gastroknemius*, *soleus* ve *tibialis posterior*) ve proksimal (hamstringler ve kalça addüktörleri) kaslara enjeksiyona (çok kademeli enjeksiyonlar dahil) izin verilmiştir. MAS, DGD ve GAS değerlendirilmelerine göre 1 yıla kadar olan tekrarlı tedavi seanslarında etkililik gözlenmiştir.

Orta ila şiddetli glabella çizgileri ve lateral kantall çizgiler

Botulinum Toksin Tip A'nın klinik geliştirilmesinde, orta ila şiddetli glabella çizgileri ve lateral kantall çizgiler için 4500'den fazla hasta farklı klinik çalışmalara dahil olmuş ve yaklaşık 3800 hasta Botulinum Toksin Tip A'ya maruz kalmıştır.

Glabella çizgileri:

Klinik çalışmalarda, orta ila şiddetli glabella çizgilerine sahip 2032 hasta, 50 Ünite'lik önerilen doz ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 305'i iki pivotal, Faz III, çift-kör plasebo 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. DYSPOORT 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 (maksimum kaş çatma ile hiç glabella çizgisi yoktur veya hafif çizgiler mevcuttur); bu oran plasebo ile tedavi edilen hastalarda %3 (4/153) olmuştur. 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)'lük bir yanıt oranı vermiştir. Araştırmacının maksimum kaş çatmadaki değerlendirmesine göre, bu değerlendirmenin yapıldığı bir pivotal Faz III çalışmada iki 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.

Lateral kantal çizgiler:

Çift kör çalışmalarda, maksimum gülüş sırasında orta ila şiddetli lateral kantal çizgileri olan 308 hasta, her bir taraf için önerilen 30 Ünite'lik doz ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan 252'si, bir Faz III, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ve 56'sı bir çift kör, Faz II, doz ayarlama çalışmasında tedavi edilmiştir.

Faz III çalışmada Botulinum Toksin Tip A enjeksiyonları, lateral kantal çizgilerin şiddetini 4, 8 ve 12. haftalarda plaseboya ($p \leq 0,001$) kıyasla anlamlı ölçüde azaltmıştır (araştırmacılar tarafından maksimum gülüşte değerlendirilmiştir). Bireylerin kendi lateral kantal çizgilerinin görünümündeki memnuniyet değerlendirmelerinde, Botulinum Toksin Tip A ve plasebo ($p \leq 0,010$) arasında 4, 8, 12 ve 16. haftalarda Botulinum Toksin Tip A lehinde anlamlı bir fark olmuştur.

Primer etkililik sonlanım noktası, enjeksiyonu takip eden 4. haftadadır: Araştırmacıların değerlendirmesi, hastaların %47,2 (119/252)'sinin, plaseboyla tedavi edilen %7,2 (6/83)'ye kıyasla tedaviye yanıt verdiğini göstermiştir (maksimum gülüşte hiç lateral kantal çizgisi yoktur veya hafif şekilde mevcuttur).

Bir post-hoc analizinde, aynı zaman noktasında, enjeksiyonu takip eden 4. haftada, Botulinum Toksin Tip A ile tedavi edilen hastaların %75 (189/252)'i, plaseboyla tedavi gören hastaların yalnızca %19 (16/83)'una kıyasla maksimum gülüşte en az 1 derece iyileşme göstermiştir.

Toplam 315 hasta, hem lateral kantal çizgiler hem de glabella çizgileri için eş zamanlı olarak tedavi edilebildikleri bir açık etiketli Faz III genişletme çalışmasına katılmıştır.

Faz III'ün çift kör ve açık etiketli fazlarında Botulinum Toksin Tip A ile tedavi edilen hastalar, lateral kantal çizgiler için medyan olarak 3 tedavi almıştır. Lateral kantal çizgiler için enjeksiyonların büyük ölçüde protokol tasarımına göre belirlenen medyan aralığı 85 ila 108 gün arasındadır. Sonuçlar, 1 yıllık periyodu aşkın tekrarlı tedavilerle birlikte etkililiğin idame ettirildiğini göstermektedir.

Botulinum Toksin Tip A ile ilk tedaviden sonra 4, 16 ve 52. haftalarda hasta memnuniyet dereceleri, 165/252 (%65,5) hastanın lateral kantal çizgilerinin görünümünden ya çok memnun olduğunu ya da memnun olduğunu göstermiştir.

16. haftada, Bölüm A'da Botulinum Toksin Tip A'ya randomize edilmiş olanlar için ikinci Botulinum Toksin Tip A tedavisinden veya plaseboya randomize edilenler için ilk tedaviden 4 hafta sonra çok memnun veya memnun olanların oranı 233/262 (%89,0)'dir. Bireyler, en son 48. haftada olmak üzere 5 sıklusa kadar Botulinum Toksin Tip A tedavisi alabildiğinde, 52. haftada çok memnun/memnun hasta oranı 255/288 (%84,7) olmuştur.

1 yılı aşkın süreyle tekrarlı Botulinum Toksin Tip A tedavisi alan hastaların hiçbirinde toksine karşı nötralizan antikor gelişimi açısından pozitif test elde edilmemiştir.

Aksiller hiperhidroz

Botulinum Toksin Tip A'nın aksiller hiperhidroz tedavisindeki etkililik ve güvenliliği, aksiller hiperhidrozu olan ve 1 yılı aşkın bir süredir septomları mevcut olup standart tedavide başarısız olmuş 152 yetişkin hastanın katıldığı çok merkezli, randomize, çift kör bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların bir koltuk altına 200 U, diğerine ise plasebo enjekte edilmiştir. İki hafta sonra, hastaların daha önce plasebo enjekte edilen koltuk altına 100 U Botulinum Toksin Tip A enjekte edilmiştir.

Primer sonlanım noktasında; başka bir deyişle Botulinum Toksin Tip A tedavisinden 2 hafta sonra etkililik, PCF (gravimetrik analizde ter üretiminin Oransal Değişim Fonksiyonu, mg/dk) ile başlangıç noktasına göre ölçülmüştür. Sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmektedir:

Enjeksiyondan 2 hafta sonra ter üretiminde PCF	Botulinum Toksin Tip A 200 U (N=152)	Botulinum Toksin Tip A 100 U (N=151)	Plasebo (N=152)
Ortalama azalma (SD)	-0,814 (0,239) ^{*#}	-0,769 (0,257)	-0.051 (0,546)
% azalma	81,4	76,9	5,1

Medyan [aralık]	azalma	-0,900 [-1,000; 0,545]	-0,845 [-1,000; 0,835]	-0,110 [-0,917; 3,079]
--------------------	--------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

PCF=oransal değişim fonksiyonu; SD=standart sapma; U=ünite

*Plaseboya karşılık 200 U Botulinum Toksin Tip A eşli t-testi: p <0,0001

#100 U Botulinum Toksin Tip A'ya karşılık 200 U Botulinum Toksin Tip A eşli t-testi: p <0,0416

Aynı çalışmada mutlak ter üretimi sekonder sonlanım noktası olmuştur: 200 U Botulinum Toksin Tip A tedavisi, enjeksiyondan 2 hafta sonra ortalama mutlak ter üretiminde 165±112 mg/dk'dan 24±27 mg/dk'ya düşüş ile sonuçlanmış ve hastaların %86,2'si 50 mg/dk'dan az bir mutlak ter oranına ulaşmıştır. 100 U tedavisi, enjeksiyondan 2 hafta sonra ortalama mutlak ter üretiminde 143±111 mg/dk'dan 31±48 mg/dk'ya düşüşle sonuçlanmış ve hastaların %83,4'ü 50 mg/dk'dan az bir mutlak ter oranına ulaşmıştır. Plasebo tedavisi, enjeksiyondan 2 hafta sonra ortalama mutlak ter üretiminde 173±131 mg/dk'dan 143±111 mg/dk'ya düşüşle sonuçlanmış ve hastaların %3,9'u 50 mg/dk'dan az bir mutlak ter oranına ulaşmıştır.

48 haftaya kadar etkililik gözlenmiştir. Açık etiketli bir takip çalışması altında devam eden enjeksiyonlar, takip eden tedavi sikluslarında etki süresinin daha uzun sürebileceğine dair bazı kanıtların mevcut olmasına karşın terlemede benzer bir azalma göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Botulinum toksin ile farmakokinetik çalışmalar, yüksek potens, farmakolojik etki gösterecek şekilde dahil edilen en küçük dozlar, bileşimin yüksek molekül ağırlığı ve yeterli derecede yüksek spesifik aktivite elde etmek için toksinin etiketlenme gücüyle hayvanlarda sorunlara yol açmıştır.

Ürünün doğası gereği insanlar üzerinde yapılan çalışmalar (etkin madde ile klasik emilim, dağılım, biyotransformasyon ve itrah çalışmaları) Dysport® ile yapılmamıştır.

Emilim:

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.

İnsanlarda lokal uygulamayı takiben sistemik dolaşımdaki Dysport® miktarı saptanabilir sınırların altındadır.

Dağılım:

Sıçanlar ve tavşanlarda yapılmış dağılım çalışmaları, botulinum toksininin büyük çoğunluğunun enjeksiyon alanının ötesinde sınırlı difüzyon ile enjeksiyon yerinde lokalize olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Şu ana kadar botulinum toksininin metabolizmasına ilişkin sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Metabolizma için en uygun mekanizma hepatik biyotransformasyondur.

Eliminasyon:

Eliminasyon için en uygun mekanizma idrarla atılımdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda 12 Ünite/hayvan'a kadar uygulanan kronik bir toksisite çalışmasında herhangi bir sistemik toksisite belirtisine rastlanmamıştır. Hamile sıçanlara ve tavşanlara sırasıyla 6,6 Ünite/kg (79 Ünite/kg toplam kümülatif doz) ve 3,0 Ünite/kg (42 Ünite/kg toplam kümülatif doz) dozlarında günlük intramüsküler enjeksiyon ile *Clostridium botulinum* toksin tip A toksin-hemaglutinin kompleksi 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 toksin-hemaglutinin kompleksi, sıçan ve tavşanlarda teratojenik bir etki göstermemiş ve sıçanlarda F1 jenerasyonu üzerinde pre- ve post- natal çalışmalarda herhangi bir etki gözlenmemiştir. Erkek farelerde haftalık 29,4 Ünite/kg dozda kas paralizisine sekonder azalan çiftleşme nedeniyle ve dişilerde haftalık 20 Ünite/kg dozda artan implantasyon kaybına bağlı olarak fertilitate azalmıştır (bkz. Bölüm 4.6).

Pivotal tek doz bir çalışmada juveniller, seksüel maturasyonda hafif bir gecikme (tekrarlı doz çalışmasında gözlenmemiştir) ve azalan vücut ağırlığıyla ilişkili bir etki göstermiş ancak, takip eden çiftleşme performansı ve fertilitate etkilenmemiştir. Pivotal tekrarlı bir juvenil çalışmasında, doğumdan sonra 21. günde süttten kesilmelerinden 13. haftaya kadar (çocuklarda karşılık gelen 2 yaş ila genç erişkinlik) haftalık olarak tedavi edilen sıçanlar (10 haftayı aşkın sürede 11 uygulama, yaklaşık 33 Ünite/kg toplam doza kadar), doğum sonrası büyüme (iskelet gelişimi dahil), reproduktif, nörolojik ve nörodavranışsal gelişimde herhangi bir advers etki göstermemiştir.

Kronik toksisite klinik dışı çalışmalar, juvenil ve üremedeki etkiler, *Clostridium botulinum* toksin tip A toksin-hemaglutinin kompleksi etki mekanizmasıyla ilişkili enjekte edilen kaslar üzerindeki değişikliklerle sınırlıdır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

%20 albümin çözeltisi, laktoz (sığırdan elde edilir).

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon:

24 ay.

Sulandırılmış çözelti:

Kullanım sırasında, 2-8°C'de 24 saatlik kimyasal ve fiziksel stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırma yöntemi mikrobiyal kontaminasyon riskinin önüne geçemedikçe, ürün derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım öncesi saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon:

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

Sulandırılmış çözelti:

Sulandırılmış ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyonluk çözelti için 500 Ünite botulinum toksin tip A tozu içeren, bir tıpa (bromobütil kauçuk) ve bir mühürle (alüminyum) birlikte 3 mL hacimli 1 adet flakon (tip I cam).

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

DYSPORT çözeltilerini hazırlarken eldiven kullanımı önerilmektedir.

Kuru DYSPORT tozu veya sulandırılmış çözeltisi cilt veya mukoz membranlar ile temas ederse, bu bölgeler suyla iyice yıkanmalıdır.

Sulandırma için talimatlar

Kauçuk tıpanın dışarıda kalan merkezi kısmı, septumun delinmesinden hemen önce alkolle temizlenmelidir. Steril bir 23 veya 25 G iğne kullanılmalıdır.

Her flakon tek bir kullanım içindir.

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 %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu	

Vücut ağırlığı başına Ünite şeklinde dozlanan pediatrik serebral palsi spastisitesi için, enjeksiyonluk son hacmi elde edebilmek için ilave seyreltme gerekebilir.

Ürünün sulandırılması ile berrak, renksiz, partikül madde içermeyen bir çözelti elde edilir.

İmha

Flakon veya şırınga içinde arta kalan DYSPORT, hastanın tedavisinden hemen sonra seyreltik hipoklorit çözeltisi (%1 klor içeren) ile inaktive edilmelidir.

Dökülen DYSPORT, seyreltilmiş hipoklorit çözeltisine batırılmış bir absorban bez ile silinmelidir.

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

.././....