

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DYSPOORT, 500Ü süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 viaal sisaldab 500 ühikut *Clostridium botulinum* A-tüüpi toksiini kompleksis hemaglutiniiniga.

INN. *Toxinum Clostridii botulinii*

Abiainete täielik loetelu vt. lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused.

Blefarospasm.

Näo hemispasm.

Spastiline kõõrkaelsus.

Insuldijärgse käelihaste spastilisuse leevendamine täiskasvanutel.

Püsiv raske primaarne aksillaarne hüperhidroos, mis häirib elukvaliteeti ja on resistentne paiksele ravile.

Laste spastilisest tserebraalparalüüsist tingitud dünaamilise püstpöia ravi alates teisest eluaastast.

Kulmukortsutamise ajal esiletulevate kulmude vaheliste keskmiste või tugevate vertikaalkortsude ajutiseks silumiseks alla 65-aastastel täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dysporti ühikud ei ole vastavuses teiste *botulinum* toksiini sisaldavate preparaatidega.

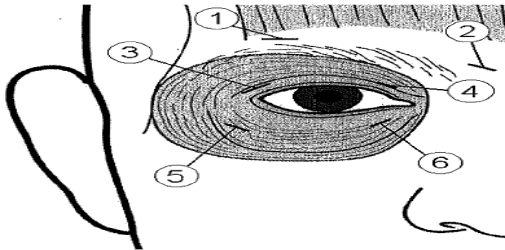
Dysporti tohivad süstida ainult arstid, kes on saanud spetsiaalse väljaõppe.

Viaali kummikork puhastatakse alkoholiga vahetult enne kasutamist. Süstimiseks tuleb kasutada 23 või 25 mm või kulmude vaheliste vertikaalkortsude süstide korral 29...30 mm pikkusi steriilseid nõelu.

Blefarospasm. Näo hemispasm.

Annustamine:

Soovitatavaks algannuseks on 40 ühikut silma kohta. 80 ühikuga silma kohta saavutati pikemaajalisem toime, kuigi paiksete kõrvaltoimete, eriti ptoos, esinemine olid annusest sõltuvad. Blefarospasmi ja näo hemispasmi korral ei tohi maksimaalne annus silma kohta ületada 120 ühikut.



10 ühikut (0,05 ml) süstida mediaalsele ja 10 ühikut (0,05 ml) lateraalsele kummagi silma nii ala- kui ülalau sõõrlihasesse (3,4 ja 5,6 joonisel).

Ülalause süstimiseks peab nõel olema suunatud keskkohast eemale, et vältida süstimist tõsturlihasesse, kuna see võib põhjustada ptoosi.

Sümptomite vähenemist võib oodata 2...4 päeva pärast, maksimaalne toime saabub 2 nädala jooksul. Süsteid tuleb korrata umbes iga 12 nädala tagant või nii sageli kui vaja, et vältida sümptomite taasteket, kuid mitte tihedamini kui iga 12 nädala tagant.

Kui algannus ei avalda piisavat toimet, võib ravimi korduval manustamisel suurendada annust kas 60 ühikuni ühe silma kohta: 10 ühikut (0,05 ml) mediaalsele ja 20 ühikut (0,1 ml) lateraalsele, 80 ühikuni silma kohta: 20 ühikut (0,1 ml) mediaalsele ja 20 ühikut (0,1 ml) lateraalsele või 120 ühikuni silma kohta: 20 ühikut (0,1 ml) mediaalsele ja 40 ühikut (0,2 ml) lateraalsele kummagi silma üla- ja alalau lihasesse.

Võimalikud süstekohad on ka otsmiku- ja kulmulihase (1 ja 2) juhul, kui nende lihaste spasmid segavad nägemist.

Unilateraalse blefarospasmi korral tehakse süstid ainult haigust haaratud silma lihasesse.

Näo hemispasmi patsiente tuleb ravida samamoodi kui unilateraalse blefarospasmi patsiente.

Soovitatud annused sobivad kõikidele vanusegruppidele, kaasaarvatud eakad.

Blefarospasmi ja näo hemispasmi korral ei tohi maksimaalne annus ületada 120 ühikut silma kohta.

Lapsed: Dysporti ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud lastel blefarospasmi ja näo hemispasmi ravimisel.

Manustamisviis:

Blefarospasmi ja näo hemispasmi korral lahustada Dysport 2,5 ml 0,9% naatriumkloriidi lahuses (saadav lahus sisaldab 200 ühikut Dysporti/ml kohta).

Dysport süstitakse subkutaanselt mediaalsele ja lateraalsele nii ala- kui ülalau sõõrlihasesse.

Spastiline kõõrkaelsus.

Annustamine:

Annused sobivad täiskasvanutele igas vanuses, kellel on normaalne kehakaal ja kellel pole kaelalihaste mass vähenenud. Alakaalulistel ja vähenenud lihasmassiga patsientidel on vajalik

annuse vähendamine. Algannus spastilise kõõrkaelsuse korral on 500 ühikut, jaotatuna annusteks ja manustatuna kahte või kolme kõige aktiivsesse kaelalihasesse.

Rotatoorse kõõrkaelsuse korral manustatakse 500 ühikut, süstides 350 ühikut *m.capitis splenius* 'esse samale poole peapöörde suhtes ja 150 ühikut *m.sternocleidomastoideus* 'se vastaspoolele peapöörde suhtes.

Laterokollis 'e puhul manustada 500 ühikut, süstides 350 ühikut samapoolsesse *m.capitis splenius* 'esse ja 150 ühikut samapoolsesse *m.sternocleidomastoideus* 'esse.

Kui spastiline kõõrkaelsus esineb koos õlgade elevatsiooniga, võib samapoolne *m.trapezius* ja *m.levator scapulae* samuti ravi vajada, vastavalt nähtavale lihashüpertroofiale või elektromüograafia (EMG) leiule.

Kui on vajalikud süsted 3 lihasesse, manustada 500 ühikut järgnevalt: 300 ühikut *m.capitis splenius* 'se, 100 ühikut *m.sternocleidomastoideus* 'esse ja 100 ühikut kolmandasse lihasesse.

Retrokollis 'e puhul manustada 500 ühikut järgnevalt: 250 ühikut mõlemasse *m.capitis splenius* 'esse. Ettevaatust – mõlemapoolsed süsted *m. splenius* 'esse võivad põhjustada kaela lihastoonuse vähenemist. Kui vastus on ebapiisav, manustada 6 nädala pärast kuni 250 ühikut mõlemasse trapetslihasesse.

Kõikide kõõrkaelsuse vormide puhul on olulised raviarsti teadmised ja elektromüograafiline uuring, et suunata ravi enim haaratud lihastele. Elektromüograafiat tuleb kasutada kõikide komplekssete kõõrkaelsuse vormide diagnoosimiseks, ülekaaluliste patsientide puhul vajaliku süstekoha leidmiseks, samuti ebaõnnestunud süstete analüüsimiseks mittekomplessete vormide korral.

Järgnevatel manustamiskordadel tuleb annuseid kohandada vastavalt kliinilisele vastusele ja tekkivatele kõrvaltoimetele.

Soovitatakse annuseid 250 - 1000 ühikut, suuremate annuste kasutamise korral on kõrvaltoimete risk suurem, eriti neelamishäirete tekkimiseks. Maksimaalne annus ei tohi ületada 1000 ühikut. Kõõrkaelsuse sümptomite vähenemine peaks ilmnema umbes nädala jooksul. Süsteid tuleb korrata iga 16 nädala tagant või nii sageli kui on vajalik sümptomite taastekkimise ärahoidmiseks, kuid mitte sagedamini kui iga 12 nädala tagant.

Lapsed: Dysporti ohutust ja efektiivsust kõõrkaelsuse ravimisel lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis:

Spastilise kõõrkaelsuse korral lahustada Dysport 1 ml 0,9% naatriumkloriidi lahuses, et saadav lahus sisaldaks 500 ühikut Dysporti/ml kohta. Spastilise kõõrkaelsuse korral manustatakse Dysporti intramuskulaarselt.

Insuldijärgne käelihaste spastilisus.

Annustamine:

Soovitav annus on 1000 ühikut, jaotatuna 5 alljärgneva lihase vahel: *flexor digitorum profundus (FDP)*, *flexor digitorum superficialis (FDS)*, *flexor carpi ulnaris (FCU)*, *flexor carpi radialis (FCR)* ja *biceps brachii (BB)*.

Soovitavat annust 1000 ühikut ei tohiks ületada.

Elektromüograafi on soovitatav kasutada süstekohtade esialgseks leidmiseks, kuigi süste tegelik koht määratakse palpeerimisel.

Kõiki lihaseid, välja arvatud *biceps brachii* süstitakse ühte kohta, biitsepsid kahte kohta.

Soovitav annustamise skeem:

	BB	FDP	FDS	FCU	FCR	Koguannus
	(ühikut)	(ühikut)	(ühikut)	(ühikut)	(ühikut)	(ühikut)

Dysport	300...400	150	150...250	150	150	1000
---------	-----------	-----	-----------	-----	-----	------

Algannuse vähendamist tuleb kaaluda juhul, kui ravim võib esile kutsuda tugevat lihasnõrkust, näiteks patsientidel, kelle lihased on väga väikesed, juhul kui BB lihast ei ole tarvis süstida või patsientide puhul, kellele tehakse süsteid mitmesse lihaskihti. Kliinilist vastust võib oodata kahe nädala jooksul pärast süstimist. Süsteid võib korrata iga 16 nädala tagant või nii tihti, kui on vajalik vastuse saamiseks, kuid mitte tihedamini kui 12 nädala tagant.

Lapsed: Dysporti ohutust ja efektiivsust käelihaste spastilisuse ravimisel lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis:

Dysport lahustatakse 1 ml 0,9% naatriumkloriidi lahuses et saadav lahus sisaldaks 500 ühikut Dysporti/ml kohta. Dysporti süstitakse insuldijärgse käelihaste spastilisuse korral ülalnimetatud 5 lihasesse intramuskulaarselt.

Aksillaarne hüperhidroos.

Annustamine:

Soovitav algannus on 100 ühikut kaenlaaluse kohta. Kui soovitud toimet ei teki, võib manustada täiendavaid süsteid, kuid maksimaalne annus kaenlaaluse kohta ei tohi ületada 200 ühikut.

Maksimaalne toime saabub ühe kuni kahe nädala jooksul pärast manustamist. Enamikel juhtudel on soovitatav annus olnud piisav toime saamiseks. Toime kestab umbes 48 nädalat. Edasiste süstete aeg tuleb määrata individuaalselt, kuid süsteid ei tohi korrata sagedamini kui 12 nädala tagant. Korduva manustamise korral on andmeid kumuleeruvast toimest, seetõttu tuleb kõiki patsiendile manustatavaid annuseid määrata individuaalselt.

Lapsed: Dysporti ohutus ja efektiivsus aksillaarse hüperhidroosi ravimisel lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis:

Dysport lahjendatakse 2,5 ml naatriumkloriidi lahusega (0,9%) saavutamaks lahust, mis sisaldab 1 ml-s 200 ühikut Dysport'i.

Süstitav piirkond peab olema eelnevalt kindlaksmääratud, kasutades joodi – tärklise testi. Mõlemad kaenlaalused tuleb puhastada ja desinfitseerida. Dysporti manustatakse aksillaarse hüperhidroosi korral 10 ühikut 10-sse kohta kaenlaaluses, 100 ühikut Dysporti kaenlaaluse kohta subkutaanselt.

Laste spastiline tserebraalparalüüs.

Annustamine:

Soovitav algannus on 20 ühikut/kg kehakaalu kohta, jaotatuna mõlema sääre kakspealihase vahel.

Kui kahjustunud on ainult ühe sääre lihas, kasutada 10 ühikut/kg kehakaalu kohta.

Algannuse vähendamist tuleb kaaluda juhul, kui ravim võib esile kutsuda tugevat lihasnõrkust, näiteks patsientidel, kelle lihased on väga väikesed või patsientidel, keda tuleb süstida üheaegselt mitmetesse lähedastesse lihasesse.

Vastavalt kliinilisele vastusele võib algannust edaspidi kohandada 10 ...30 ühikuni/kg kehakaalu kohta, jaotatuna mõlema jala vahel. Maksimaalne annus patsiendi kohta ei tohi

ületada 30 ühikut/kg kehakaalu kohta või 1000 ühikut, olenevalt sellest, kumb annus on väiksem..

Algul tuleb ravimit manustada *m. gastrocnemius*'se, kuigi süstimist *m. soleus*'se ja *tibialis posterior*'i tuleb ka kaaluda.

Elektromüograafi (EMG) kasutamine ei ole rutiinselt kliinilises praktikas vajalik, kuid seda võib kasutada abiks kõige aktiivsemate lihaste määramisel.

Kliiniline paranemine ilmneb pärast manustamist esimese kahe nädala jooksul. Kui kliiniline efekt nõrgeneb, võib manustamist korrata iga 16 nädala tagant, kuid mitte tihedamini kui 12 nädalat.

Manustamisviis:

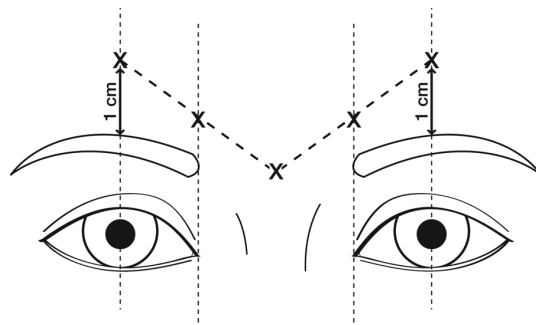
Laste spastilise tserebraalparalüüsi korral lahustatakse Dysport 1 ml 0,9% naatriumkloriidi lahusega (saadav lahus sisaldab 500 ühikut Dysporti/ml-s).

Laste spastilise tserebraalparalüüsi korral manustatakse Dysport'i lihasesisese süstena sääre kakspealihasesse.

Kulmukortsutamise ajal esiletulevate kulmude vaheliste keskmiste või tugevate vertikaalkortsude (glabellaarkortsude) ajutine silumine.

Annustamine.

Soovitatav annus on 50 ühikut (0,25 ml) jagatuna 5 süstimiskoha vahel, s.t. 10 ühikut (0,05 ml) manustatakse intramuskulaarselt igasse 5 järgnevasse süstekohta: 2 süstet mõlemasse *m. corrugator*'isse ja üks *m. procerus*'sse otsmiku-ninajoone kolmnurga tippu nagu on näidatud alloleval diagrammil:



Enne süstimist eemaldada igasugune meik ja desinfitseerida nahk antiseptikuga. Anatoomilisi punkte on kergem mõõdistada, kui neid jälgida ja palpeerida maksimaalse kulmukortsutamise ajal. Enne süstimist asetatakse põial või nimetissõrm kindlalt silmapilu alla, vältimaks ekstravasatsiooni silmapilu all. Intramuskulaarsed süstet tuleb teha naha suhtes õige nurga all, kasutades steriilseid 29...30 mm pikkusi nõelu. Nõel peab süstimise ajal olema suunatud üles mediaalsele. Ptoosi riski vähendamiseks vältida süste ülalau tõsturlihase lähedale, eriti laia kulmu depressorlihase kompleksiga patsientidel. Süstet *m. corrugator*'isse tuleb teha lihase keskossa, vähemalt 1 cm kulmukaarset kõrgemal.

Intervallid ravikordade vahel sõltuvad patsiendi individuaalsest ravivastusest. Ravi intervall ei tohi olla lühem kui 3 kuud. Kliinilistes uuringutes saavutati optimaalne toime pärast süstimist kuni 4 kuuks. Mõnedel patsientidel kestis toime kuni 5 kuud (vt. lõik 5.1).

Lapsed: preparaadi kasutamine kulmude vaheliste keskmiste või tugevate vertikaalkortsude ajutiseks silumiseks alla 18-aastastele patsientidele ei ole soovitatav.

Manustamisviis.

Kulmude vaheliste keskmiste või tugevate vertikaalkortsude ajutiseks silumiseks lahjendatakse Dysport 500 ühikut 2,5 ml naatriumkloriidi lahusega (0,9% w/v), et saada 200 ühikut Dysporti sisaldav lahus.

Dysporti manustatakse intramuskulaarselt nagu on eelpool detailselt kirjeldatud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ravimi toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

On teatatud süstekohast kaugemale levinud toksiiniga seotud kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8), Terapeutilises annuses ravi saanud patsientidel võib tekkida tugev lihasnõrkus. Selle kõrvaltoime tekkimise riski vältimiseks kasutada väikseimat toimivat annust ja mitte ületada soovitatud maksimumannust.

Väga harva on teatatud surmaga lõppenud kõrvaltoimetest nagu düsfaagia, pneumopaatia (sealhulgas, kuid mitte ainult düspnoe, hingamispuudulikkus, hingamispeetus) ja/või märkimisväärne jõuetus (asteenia) seoses toksiooni A või B tüve levikuga manustamiskohast kaugemale.

Pärsitud neuromuskulaarsest ülekandest tingitud neelamis- või hingamisraskustega patsientidel on nende kõrvaltoimete tekke risk suurem. Neile patsientidele tuleb Dysporti manustada spetsialisti järelevalve all ning vaid siis, kui kasu ravist ületab võimalikud riskid. Neelamis- ja hingamisraskustega patsientidele, tuleb Dysporti ravi rakendada ettevaatlikkusega, kuna toksiin võib neelamis- ja hingamisraskusi suurendada toime tõttu vastavatesse lihastesse.

Harva on esinenud aspiratsiooni ning selle kõrvaltoime tekke risk on suurem krooniliste hingamishäiretega patsientide puhul. Pärsitud neuromuskulaarse ülekande subkliiniliste või kliiniliste juhtude (nt *myasthenia gravis*) korral tohib Dysporti kasutada ainult äärmise ettevaatusega ja hoolika jälgimise tingimustes. Pärsitud neuromuskulaarse ülekandega patsientidel võib olla selliste ravimite nagu Dysport suhtes suurenenud tundlikkus, mille tagajärjel võib tekkida liigne lihasnõrkus.

Dysporti annuseid ja manustamissagedust ei tohi ületada.

Patsiente või hooldajaid tuleb nõustada, et neelamis-, kõne- või hingamishäirete tekkides tuleb kohe otsida meditsiiniabi.

Dysporti ei tohi kasutada spastilisuse raviks patsientidel, kellel on arenenud väljakujunenud kõnksus (fikseeritud kontraktuur).

Dysporti võib laste spastilise tserebraalparalüüsi ravimiseks kasutada ainult üle kahe aasta vanustel lastel. Nagu igasuguse lihasesisese süste korral, kasutada Dysporti pikenenud veritsusajaga patsientidel, infektsiooni või põletiku korral süstekohal, ainult äärmise vajaduse korral.

Dysporti tuleb kasutada ainult ühe patsiendi raviks ühe raviseansi ajal. Järelejäänud ravimi kogus tuleb hävitada vastavalt p 6.6. Ravimi lahustamise ja manustamise protseduuri ajal tuleb rakendada erilisi ettevaatusabinõusid, samuti ravimi järelejäänud koguse inativeerimise ja hävitamise juures.

.Enne Dysporti manustamist kulmude vaheliste keskmiste või tugevate vertikaalkortsude (glabellaarkortsude) ajutiseks silumiseks on väga oluline uurida patsiendi näo anatoomiat.

Tuleb arvesse võtta näo asümmeetriat, ptoosi, liigselt rippuvat nahka (blefarokalaas), armide olemasolu ja eelnenud kirurgiliste operatsioonide tõttu esinevaid anatoomilisi kõrvalekaldeid.

Dysport sisaldab vähesel määral inimese albumiini. Kuna tegemist on verepreparaadiga, ei saa viirusinfektsiooni ülekandumist täielikult välistada.

Harva on täheldatud antikehade teket *botulinumi* toksiini suhtes Dysporti saavatel patsientidel. Kliiniliselt võib neutraliseerivate antikehade tekkimist kahtlustada raviefekti märgatava vähenemise ja/või vajadusest ravimi suuremate annuste järele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Samaaegselt Dysportiga tuleb ettevaatusega kasutada ravimeid, mis otseselt või kaudselt mõjutavad neuromuskulaarset ülekannet ja võivad suurendada *botulinumi* toksiini toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Andmeid A-tüüpi *botulinumi* toksiini kasutamise kohta rasedatel naistel on vähe.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, loote arengule, sünnitamisele või lapse sünnijärgsele arengule, ainult suurtes annustes on *botulinumi* toksiin emale toksiline (vt lõik 5.3).

Dysporti võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski lootele. Rasedate ravimiasel *botulinumi* toksiiniga tuleb olla ettevaatlik.

Ei ole teada, kas A-tüüpi *botulinumi* toksiin eritub rinnapiima. Loomkatsetes ei ole A-tüüpi *botulinumi* toksiini eritumist emapiima uuritud, seetõttu ei soovitata ravimit imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lihasnõrkuse tekkimine kõrvaltoimena võib mõjutada võimet juhtida autot või käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedused on väljendatud järgmiselt: väga sage: (>1/10) sage: (>1/100, >1/10) aeg-ajalt: (>1/1000, >1/100) harv: (>1/10 000), väga harv: (<1/10 000).

Üldised

Närvisüsteemi häired

Harv: neuralgiline amüotroofia

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: sügelus

Harv: nahalööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: üldine nõrkus, väsimus, gripi-laadsed sümptomid, valu/turse süstekohal.

Insuldijärgne kaelihaste spastilisus.

Järgnevaid kõrvaltoimeid täheldati Dysporti kasutamisel insuldijärgse käelihaste spastilisuse raviks.

Seedetrakti häired

Sage: düsfaagia

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: käelihaste nõrkus

Vigastus, mürgistus ja protseduuri komplikatsioonid

Sage: juhuslik vigastus/ kukkumised

Blefarospasm. Näo hemispasm.

Järgnevaid kõrvaltoimeid täheldati Dysporti kasutamisel blefarospasmi ja näo hemispasmi raviks.

Närvüsteemi häired

Sage: näolihaste nõrkus

Aeg-ajalt: näonärvi parees

Silma kahjustused

Väga sage: ptoos

Sage: kahelinägemine, silmade kuivus, pisaravoolus

Harv: oftalmopleegia

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: silmalaugude turse

Harv: entroopion

Kõrvaltoimed võivad tekkida Dysporti liiga sügavatest või valesse kohta tehtud süstetel, mis ajutiselt halvavad lähedalolevaid lihasgruppe.

Spastiline kõõrkaelsus.

Järgnevaid kõrvaltoimeid täheldati Dysporti kasutamisel spastilise kõõrkaelsuse raviks.

Närvüsteemi häired

Sage: peavalu, peapööritus, näonärvi parees

Silmakahjustused

Sage: hägune nägemine, nägemisteravuse vähenemine

Aeg-ajalt: kahelinägemine, ptoos

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: düsfoonia, düspnoe

Harv: aspiratsioon

Seedetrakti häired

Väga sage: düsfaagia, suu kuivus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: lihasnõrkus

Sage: kaelavalu, muskuloskeetaalne valu, müalgia, valu jäsemetes, muskuloskeetaalne jäikus

Aeg-ajalt: lihaste atroofia, lõualuu häired

Düsfaagia oli annusest sõltuv ja esines kõige sagedamini pärast süsteid

m.sternocleidomastoideus 'sse. Sümptomite möödumiseni on soovitatav kerge dieet.

Laste spastiline tserebraalparalüüs.

Järgnevaid kõrvaltoimeid täheldati Dysporti kasutamisel laste spastilise tserebraalparalüüsi raviks.

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: jalalihaste nõrkus, lihasvalu

Neerude ja kuseteede häired

Sage: kusepidamatus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: ebanormaalne kõnnak

Vigastus, mürgistus ja protseduuri komplikatsioonid

Sage: juhuslik vigastus kukkumise tõttu

Juhuslikud vigastused kukkumise tõttu ja ebanormaalne kõnnak võivad olla põhjustatud ravitava lihase ülelõdvestamisest ja/või Dysporti levimisest teistesse tasakaalu säilitamisega seotud lihastesse.

Aksillaarne hüperhidroos.

Järgnevaid kõrvaltoimeid täheldati Dysporti kasutamisel aksillaarse hüperhidroosi raviks.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peapööritus, peavalu, paresteesia, silmalau lihaste tahtmatud liigutused

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: kuumahood

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: düspnoe

Aeg-ajalt: ninaverejooks

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: kompenseeriv (tasakaalustav) higistamine

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: õlavare-, õla- ja kaelavalu, õla- ja säärelihaste müalgia

Kulmukortsutamise ajal esiletulevate kulmude vaheliste keskmiste või tugevate vertikaalkortsude (glabellaarkortsude) ajutine silumine.

Silmakahjustused

Sage: astenopia, ptoos, silmalauturse, pisaravooluse suurenemine, silmade kuivus, lihaste tõmblused.

Aeg-ajalt: hägune nägemine, kahelinägemine, nägemishäired, silma liigutuse häired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid (kaasaarvatud valu, paistetuse, sügelus, paresteesia, punetus, lööve). Märkus: neid kõrvaltoimeid täheldati sageli ka platseebo-rühmas.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: lihas(te)nõrkus süstekohas, mis võib tekitada silmalau ptoosi, astenopiat või aeg-ajalt näolihaste pareesi või nägemishäireid.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Sage: näolihaste parees
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused
Aeg-ajalt: nahalööve, kihelus

Turuletuleku järgne kogemus

Turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimete profiil peegeldab kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimeid. On raporteeritud ülitundlikkuse juhtumitest.

Väga harva on teatatud manustamiskohast kaugemale levinud toksiiniga seotud kõrvaltoimetest (liigne lihasnõrkus, düsfaagia, osadel juhtudel surmaga lõppenud aspiratsioonipneumoonia).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Botulinumi toksiini liiga suured annused võivad tekitada üldist ja sügavat neuromuskulaarset paralüüsi.

Üleannustamise korral suureneb risk, et neurotoksiin satub vereringesse ja võib tekitada komplikatsioone, mis on sarnased suukaudse botuliini mürgistusega (nagu neelamishäire ja düsfoonia).

Spetsiifilist antidooti *botulinumi* toksiinile ei ole; antitoksiin *botulinumi* toksiini mürgistuse korral ei toimi; soovitatav on üldine toetav ravi.

Üleannustamise korral tuleb patsientliigse lihasnõrkuse või lihasparalüüsi ükskõik, milliste märkide ja/või sümptomite suhtes jälgida, vajadusel alustada sümptomaatilist ravi. Kui hingamislihased on halvatud, tuleb kasutada kunstlikku hingamist.

Üleannustamise tunnused ei pruugi ilmnedavahetult pärast ravimi süstimist. Üleannustamise korral peab patsient võimaliku liigse lihasnõrkuse või – paralüüsi tõttu arstliku järeelvalve alla jääma mitmeks nädalaks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: perifeersed müorelaksandid.
ATC-kood: M03AX01.

Toimemehhanism

Clostridium botulinumi A-tüüpi toksiini ja hemaglutiniini kompleks blokeerib koliinergilise neuromuskulaarse impulsi ülekannet, seondudes motoorse närvilõpme retseptoritega ja inhibeerides presünaptilist atsetüülkoliini vabanemist.

Toksiin katkestab kaltsiumiioonide poolt vahendatud atsetüülkoliini vabanemise mehhanismi, mistõttu väheneb motoorse närvi lõpp-plaadi potentsiaal ning tekib lihase paralüüs.

Närviimpulsside ülekanne taastub järk-järgult. Loomkatsetes on taastumisprotsess aega võtnud 6...8 nädalat. Terapeutilised annused süsteemset toimet ei avalda.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kulmude vaheliste keskmiste või tugevate vertikaalkortsude ajutise silumise näidustuse uurimiseks kaasati kliinilistesse uuringutesse üle 2600 patsiendi.

Kliinilistes uuringutes raviti kulmude vaheliste keskmiste või tugevate vertikaalkortsude ajutiseks silumiseks 1907 patsienti soovitatava annusega 50 ühikut. Neist 305 raviti 50 ühikuga kahes III faasi topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus ja 1200 raviti 50 ühikuga avatud pikaajalises korduvannusega III faasi uuringus. Ülejäänud patsiente raviti toetavas ja annustega uuringutes.

Toime saabumise mediaalne aeg oli 2 kuni 3 päeva, maksimaalset toimeefekti täheldati 30 päeva pärast. Mõlemas platseebo-kontrollitud III faasi uuringus vähendasid Dysporti süstid märkimisväärselt glabellaarkortse kuni 4 kuuks. Ühes kahest uuringust oli toime märgatav veel 5 kuu möödudes.

30 päeva pärast süstimist loeti uurijate poolt ravile reageerinuks 90% (273/305-st) patsientidest (kortsude kadumine või nõrgad kortsud maksimaalsel kulmukortsutamisel), võrreldes 3% (4/153-st) platseebo-rühmaga. Viis kuud pärast süsti oli 17%-l (32/190-st) selles uuringus Dysporti saanud patsientidest ikka veel toime võrreldes 1%-ga (1/92-st) platseebo-rühmas. Patsientide oma hinnangu kohaselt oli 30 päeva pärast Dysporti süsti maksimaalse kulmukortsutuse ajal 82% -l (251/305-st) vastus ravile ja 6%-l (9/153-st) platseebo-rühma patsientidest.

Ühes III faasi uuringus hinnati ka kaheastmelist kortsude vähenemist maksimaalse kulmukortsutamise ajal. See oli uurijate hinnangul 77% (79-l patsiendil 103-st).

177 patsiendil olid enne ravi alustamist keskmised või tugevad glabellaarkortsud ilma kulmukortsutamiseteta. Uurijate hinnang selles rühmas näitas, et 30 päeva pärast süstimist oli 71%-l (125/177-st) Dysporti saanud patsientidest toime 10% (8/78-st) võrreldes platseebo-patsientidega.

Pikaajaline korduvannusega avatud uuring näitas, et toime saabumise mediaalne aeg 3 päeva, saavutati korduvannuste seeriatega.

Vastajate osakaal maksimaalse kulmukortsutamise ajal, nagu oli määratletud uurijate poolt, oli 30-l päeval korduvannuste viie seeria korral 80% ...91% . Vastajate osakaal ilma kulmukortsutamiseteta oli võrreldav ühekordse annuse uuringu tulemustega ja see jäi vahemikku 56%...74% (30-l päeval pärast süstimist).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Uuringud ahvidel on näidanud, et väikeste annuste korral saabub toime 2...3 päeva jooksul, maksimaalse toime saavutamine võtab aega 5...6 päeva. Toime kestus varieerub 2 nädalast 8 kuuni. Näitajad on sarnased ka inimeste puhul, kuigi konkreetseid katseid pole inimestega tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed.

Reproduktsiooniuringutes, mille käigus manustati tiinetele rottidele ja jänestele igapäevaselt A tüüpi *botulinumi* toksiooni vastavalt annustes 79 ühikut ja 42 ühikut/kg kohta, ei täheldatud ravimil toksilist toimet lootele. Tõsist toksilisust esines suuremate annuste manustamisel ning mõlema liigi puhul väljendus see implantatsiooni häiretena. A tüüpi *botulinumi* toksiinil ei täheldatud teratogeenset toimet ei rottidele ega jänestele, samuti ei leitud toimet F1 generatsiooni rottidele sünnituseelses ja - järgses uuringus. Isas-ja emasloomade viljakus

väheneb seoses vähenenud sugulise aktiivsusega, mis omakorda tekkis lihasparalüüsi tõttu suurte annuste tagajärjel.

Kroonilise toksilisuse uuringus, mille käigus manustati rottidele A tüüpi *botulinumi* toksiini kuni 12 ühikut/looma kohta, süsteemset toksilisust ei esinenud. Reproduktiooni- ja kroonilise toksilisuse uuringutes piirdus ravimi vaid toimetehhanismile iseloomuliku toimega lihastes, millesse ravimit oli süstitud.

Jänele A tüüpi *botulinumi* toksiini silma manustamisel silmaärritust ei esinenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Albumiini 20% lahus,
Laktoos.

6.2 Sobimatus

Pole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Preparaadi keemiline ja füüsikaline stabiilsus pärast lahustamist on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleks preparaat ära kasutada kohe. Kui kogu lahustatud ravimit ei kasutata kohe ära, vastutab kasutaja säilitusaja ja säilitustingimuste eest enne kasutamist. Lahustatud ravimi säilimisaeg ei ole tavaliselt pikem kui 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Lahustatud ravimi säilitamistingimuste kohta vt. lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lüofiliseeritud valge pulber 3 ml klaasviaalis.
Pakendis on 1 või 2 viaali süstelahuse pulbrit.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Dysporti järelejäänud lahus tuleb neutraliseerida hüpokloriidi lahusega.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Limited
190 Bath Road

Slough, Berkshire, SL1 3XE
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

287399

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.12.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014