



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Dysport 300 E

por oldatos injekcióhoz

(A típusú botulinum toxin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Ipsen Pharma S.A.S.

Kelt: 2013. november 27.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyag.....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	15
III.2 Farmakológia	15
III.3 Farmakokinetika	15
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	18
IV.2 Farmakokinetika	18
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság	18
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	20
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	20
V.2 Alkalmazási előírás	21
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	21
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Ipsen Pharma S.A.S., Franciaország.

A készítmény hatóanyaga *Clostridium botulinum*ból származó A típusú botulinum toxin. Injekciós üvegenként 300 Speywood egység *Clostridium botulinum* (A típus) hemagglutinin komplexet tartalmaz.

Egyéb összetevők: human albumin, laktóz-monohidrát.

Fehér liofilizált por brómbutil dugóval, rollnizott alumínium védőkupakkal és zöld színű lepatintható PP fedővel lezárt I-es típusú injekciós üvegben, papír mozgáscsillapító betétben és karton dobozban.

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz egy toxin-haemagglutinin komplex, a toxint a *Clostridium botulinum* baktérium termel. A *Clostridium botulinum*ból származó A típusú botulinum toxin az ideg-izom találkozásánál hat, gátolja az acetilkolin nevű kémiai anyagnak a felszabadulását az idegvégződésből, ami rendszeren az izom összehúzódását okozná. Amennyiben az acetilkolin felszabadulását meggátoljuk, ez azt eredményezi, hogy az izomban az összehúzódás csökken. Minden egyes Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz porampulla 300 egység *Clostridium botulinum* A toxin-haemagglutinin komplexet tartalmaz. Ezen egységek a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítményre vonatkoznak és nem azonosak más olyan gyógyszerek egységeivel, amelyek szintén *Clostridium botulinum* toxint tartalmaznak.

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítményt a következő esetekben alkalmazzák:

- felnőtteknél agyvérzés után kialakult felső végtagi spaszticitás kezelésére fizioterápiával kombinálva a görcshajlam csökkentésére,
- gyermekkori, agyi eredetű (cerebrális) bénulás (Little kór) kezelése 2 éves kor felett,
- görcsös ferde nyak (spasztikus tortikollisz),
- a szemhéj ismételt, akaratlan becsukódása (blefarospasmus),
- féloldali arcizom görcs (hemifaciális spasmus) és
- fokozott hónalji verejték elválasztás (axilláris hiperhidrózis) tüneteinek kezelése esetén.
- 65 évnél fiatalabb felnőtteknél a szemöldökközi középsúlyos vagy súlyos fokú ráncok megjelenésének átmeneti javítására, amennyiben a ráncok pszichésen nagyon zavarják a beteget.

A felső végtagi görcsös állapot - spaszticitás - fokozott merevséget jelent a kar izmaiban, ami sok betegnél agyvérzés után alakul ki és a kar korlátozott használatához vezethet.

A gyermekkori agyi eredetű bénulás esetén egyes izmok merevvé válnak és a mozgásuk nehezített.

A görcsös ferde nyak miatt a beteg a nyakát egyfajta „kifordult” helyzetben tartja, ami szokatlan fej és válltartáshoz vezet.

A szemhéj ismételt, akaratlan becsukódása a szemhéj mozgásáért felelős izmokat érintő betegség, kontrollálhatatlan hunyorgást és szemhéjzárást okoz.

A féloldali arcizom görcs egy olyan állapot, amikor az arc egyik oldalának izmaiban akarattól független izom összehúzódás alakul ki.

A fokozott hónalj verejték elválasztás túlzott izzadást jelent, ami a hónalj területén jelentkezik.

Tudnivalók a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Dysport por oldatos injekcióhoz készítményt, ha allergiás a Clostridium botulinum (A típus)-haemagglutinin komplexre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa orvosát,

- ha változás, esetleg rosszabbodás áll be a tüneteket illetően,
- ha a Clostridium botulinum A toxin-haemagglutinin komplex korábbi injektálása után bőrkiütések vagy influenza-szerű tünetek léptek fel Önnél,
- ha véralvadási zavara van, illetve ha az injekció tervezett beadásának helyén fertőzés vagy gyulladás áll fenn, mivel ilyenkor csak a legszükségesebb esetekben alkalmazható a Dysport por oldatos injekcióhoz készítmény,
- ha hörghurut, tüdőgyulladás fordult elő Önnél, vagy ha előzőleg volt olyan hosszabb időszak, amikor izomgyengesége volt, mivel ebben az esetben – ha görcsös ferde nyak miatt kezelik – tünetei rosszabbodhatnak.
- ha fix hajlított testtartás alakult ki, mert ilyen esetben a Dysport por oldatos injekciót nem szabad akaratlan kívüli izomgörcsök (spaszticitás) kezelésére alkalmazni,
- ha ideg-izom közti, ún. neuromuszkuláris ingerület átviteli károsodás (pl. miaszténia grávisz), illetve nyelési vagy légzési nehezítettség áll fenn. Ilyen esetekben Dysport por oldatos injekcióhoz készítményt csak fokozott óvatossággal és igen gondos orvosi ellenőrzés mellett szabad alkalmazni.

Azonnal konzultáljon orvosával a nyeléssel, a beszéddel vagy a légzéssel összefüggésben fellépő problémák esetén.

Dysport por oldatos injekcióhoz készítménnyel kezelt betegekben ritkán Clostridium botulinum A toxin-ellenes antitest-képződését észlelték, amelynek feltételezhetően szerepe van az elégtelen terápiás válaszban, illetve szükségessé teheti az adag növelését.

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítmény kis mennyiségű albumint tartalmaz, amit emberi vérből vonnak ki. A vírusfertőzés kockázatát nem lehet teljes mértékben kizárni, amikor emberi vért vagy abból kivont anyagokat alkalmazunk gyógyszerként.

Gyermekek

A Dysport por oldatos injekcióhoz adása nem javasolt gyermekeknek:

- agyvérzést követően kialakult, a felső végtag izomzatának görcsös állapota,
- görcsös ferde nyak,
- szemhéj ismételt, akaratlan becsukódása,
- féloldali arcizom görcs,
- fokozott hónalji verejték elválasztás kezelésére,
- szemöldök közötti függőleges ráncok átmeneti javítására
- 2 éves kor alatt gyermekkori agyi eredetű (cerebrális) bénulás (Little kór) kezelésére, mert a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát még nem állapították meg.

Egyéb gyógyszerek és a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, különösen fertőzésre való antibiotikumok (pl. aminoglikozidok, mint a gentamicin vagy az amikacin) és izomlazító gyógyszerek esetén.

Terhesség és szoptatás

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis a Dysport por oldatos injekcióhoz nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha az feltétlenül szükséges. A Dysport por oldatos injekcióhoz nem javasolt a szoptatás ideje alatt sem.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény alkalmazási területeiből adódóan okozhat olyan mellékhatásokat, melyek előnytelenül befolyásolják a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért minden esetben a kezelőorvos fogja megállapítani, hogy mennyi idő múlva vehet részt biztonságosan a közlekedésben, ill. kezelhet balesetveszélyes gépeket.

Hogyan kell alkalmazni a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítményt?

Az orvos készíti el és adja be az injekciót.

Az orvos dönti el, az injekció beadásának helyét, valamint a kezelés időtartamát.

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítmény injekciós üvegének tartalma csak egy adott beteg egyszeri kezelésére használható fel.

Akit *aggyvérzést követően a felső végtag izomzatának görcsös állapota (felső végtagi spaszticitás)* miatt kezelnek, az olyan kórházban vagy klinikán adják be a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítményt, ahol az orvosok ilyen betegségek kezelésére szakosodtak. Olyan orvosnak kell beadni az injekciót, akinek megvan a megfelelő képesítése és tapasztalata a Dysport por oldatos injekcióhoz beadásával kapcsolatosan. A Dysport por oldatos injekcióhoz első adagja hozzávetőleg 1000 egység, ezt az orvosnak kell elosztania az öt karizom között. Az injekciókat kb. 16 hetente kell ismételni.

Akit *gyermekkori agyi eredetű bénulás (Little kór)* miatt kezelnek, az olyan kórházban vagy klinikán kapja meg a Dysport por oldatos injekcióhoz készítményt, ahol az orvosok ilyen betegségek kezelésére szakosodtak. Olyan orvosnak kell beadni az injekciót, akinek megvan a megfelelő képesítése és tapasztalata a Dysport por oldatos injekcióhoz beadásával kapcsolatosan. A Dysport por oldatos injekcióhoz első adagja hozzávetőleg 20 egység testsúly-kilogrammonként, ezt az orvosnak kell elosztania a két alsó lábszár izom között. Ha csak az egyik lábszár alsó izomzatát érinti a görcsös állapot, az orvos csak 10 egységet ad be testsúly-kilogrammonként ebbe a lábszárba. Az injekciókat kb. 16 hetente kell ismételni.

Akit *görcsös ferde nyak (spasztikus tortikollisz)* miatt kezelnek, az olyan kórházban vagy klinikán kapja meg a Dysport por oldatos injekcióhoz készítményt, ahol az orvosok ilyen betegségek kezelésére szakosodtak. Olyan orvosnak kell beadni az injekciót, akinek megvan a megfelelő képesítése és tapasztalata a Dysport por oldatos injekcióhoz beadásával kapcsolatosan. A Dysport por oldatos injekcióhoz első adagja összesen 300 egység, ezt az orvosnak kell elosztania a nyak bizonyos pontjai között (például 2 vagy 3 leginkább érintett nyakizomba). Az orvos dönti el, hogy mennyi injekciót ad és mely izmokba. Az injekciókat kb. 12-16 hetente kell ismételni, attól függően, hogy az izomlazító hatás mennyi idő alatt múlik. Az orvos dönti el, hogy a következő injekció mikor esedékes és mennyit kell adni a gyógyszerből.

Akit szemhéj ismételt, akaratlan becsukódása (*blefarospasmus*) miatt kezelnek és az állapot mindkét szemet érinti, annak az első injekcióban - egyik szem köré - hozzávetőleg 40 egységet kell beadni. A készítményt a szem körül meghatározott helyekre, a bőr alá kell adni. Az injekció beadási helyéről és a pontos mennyiségről az orvos dönt. Az injekciókat kb. 12 hetente kell ismételni, amikor az izomlazító hatás múlik. A kezeléseket során az egyik szem köré beadandó mennyiséget maximum 120 egységre lehet emelni. Amennyiben a szemhéj ismételt, akaratlan becsukódása (*blefarospasmus*) csak az egyik szemet érinti, az orvos csak az érintett szem környékét kezeli.

Akit *féloldali arcizom görcs* miatt kezelnek, annak számára e gyógyszer alkalmazása hasonló a blefarospazmusnál leírtakhoz.

Fokozott hónaljhiány elválasztás (axilláris hiperhidrózis) első alkalommal történő kezelésekor hónaljanként 10 helyre, 10-10 egység Dysport por oldatos injekcióhoz készítményt kell beadni. Általában ennek az adagnak a hatása 48 hétig is eltart, de a hatás egyénenként változhat. A következő kezeléskor az adag maximum 200 egységig emelhető hónaljanként. A kezeléseket között minimum 12 hétnek kell eltelnie.

A szemöldök közötti függőleges ráncok (glabelláris ráncok) kezelése során a készítményt a szem körüli izmokba kell beadni. Az injekció beadási helyéről és a pontos mennyiségről az orvos dönt. A kezelések gyakoriságát a beteg egyéni válaszreakciója határozza meg. A kezelések között minimum három hónapnak kell eltelnie. A kezelés hatástalansága vagy ismételt injekció adásakor a hatás csökkenése esetén más kezelési módszereket választ az orvos.

Mi történik, ha az előírtnál több Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítményt alkalmaznak

Ha az előírtnál több Dysport por oldatos injekcióhoz készítményt alkalmaznak, akkor a beteg olyan izmokban is gyengeséget érezhet, amelyeket nem injekciótak. Ez lehet, hogy nem azonnal következik be. Amennyiben előfordul, a beteg azonnal forduljon kezelőorvosához. Kérjen sürgős orvosi segítséget, ha nehezebbé esik a légzés, a nyelés vagy a beszéd.

Mi történik, ha elfelejtették alkalmazni a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítményt

Egy injekció kimaradása esetén azon kívül semmi sem történik, hogy a görcsös állapot vagy az izommerevség visszatérhet. A beteg konzultáljon kezelőorvosával, és ő eldönti, hogy a következő injekcióra mikor van szüksége. Nem alkalmazható kétszeres adag a kihagyott adag pótlására.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Dysport 300 E oldatos injekcióhoz készítmény is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Előfordulhatnak olyan mellékhatások is, melyek a beadás helyétől távoli helyeken jelentkeznek.

Általánosan, bármelyik javallat esetén előforduló mellékhatások:

- gyakori (10 beteg közül kevesebb mint 1-nél, de 100 beteg közül több mint 1-nél jelentkeznek): általános gyengeség, fáradtság, influenza-szerű szindróma, fájdalom / sérülés az alkalmazás helyén;
- nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1-nél, de 1000 beteg közül több mint 1-nél jelentkezik.): viszketés;
- ritka (1000 beteg közül kevesebb mint 1-nél, de 10 000 beteg közül több mint 1-nél jelentkezik): bőrkiütések idegi eredetű izomsorvadás (amiotrófia neuralgika);
- nagyon ritka (10 000 beteg közül kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az egyedülálló eseteket is): olyan mellékhatásokat jelentettek, melyeket a készítmény hatásainak az adagolás helyétől távoli helyekre történő kiterjedése okozhat: túlzott izomgyengeség, nyelési nehezítettség, idegentest okozta tüdőgyulladás (esetlegesen halálhoz vezethet).

A készítménnyel szembeni túlérzékenységet jelentettek szórványosan a Dysport por oldatos injekcióhoz forgalomba kerülése óta. Kérjen sürgős orvosi segítséget, akinek nehézlégzése alakul ki az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanatával, a bőr kipirosodásával és

viszkető, kidudorodó kiütésekkel (csalánkiütés) vagy ezek nélkül. Ez azt jelentheti, hogy allergiás reakció alakult ki a betegnél a Dysport por oldatos injekcióhoz készítményre.

A következő mellékhatások fordultak elő az egyes javallatok esetén:

Ha agyvérzést követően a felső végtag izomzatának görcsös állapota miatt kezelik, gyakori mellékhatások a nyelési nehezítettség, izomgyengeség a karban, baleseti sérülések / elesések.

Ha gyermekkorai agyi eredetű izombénulás miatt kezelik, gyakori mellékhatás a hasmenés, izomgyengeség a lában, izomfájdalom, vizelettartási képtelenség, járás megváltozása, baleseti sérülések elesés miatt.

Ha görcsös ferde nyak miatt kezelik,

- nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezik) mellékhatások: nyelési nehezítettség, szájszárazság, izomgyengeség;
- gyakori: fejfájás, szédülés, arcideg-bénulás, homályos látás, csökkent látásélesség, hangszín megváltozása, nehézlégzés, nyaki fájdalom, mozgásszervi fájdalom, izomfájdalom, végtagfájdalom, váz-és izomrendszeri merevség;
- nem gyakori: kettős látás, szemhéjcsüngés, izomsorvadás, állkapocs rendellenessége;
- ritka: félrenyelés.

Ha szemhéj ismételt, akaratlan becsukódása vagy féloldali arcizom görcs miatt kezelik:

- nagyon gyakori: szemhéjcsüngés
- gyakori: izomgyengeség az arcizmokban, kettős látás, száraz szem, könnyezés, szemhéj ödéma
- nem gyakori: arcbénulás
- ritka: szemizom-bénulás, a szemhéj befelé fordulása.

A fenti mellékhatások a Dysport por oldatos injekcióhoz túl mély, illetve nem megfelelő helyre adásából adódhatnak, és átmenetileg megbéníthatják a közeli izomcsoportokat.

Ha fokozott hónalji verejték elválasztás miatt kezelik:

- gyakori: nehézlégzés, fokozott izzadás a bőr más területein, váll, felkar, nyak és lábikra fájdalma.
- nem gyakori: szédülés, fejfájás, érzékelés zavara, akaratlan izom-összehúzódások a szemhéjnál, bőrpír, orrvérzés

Ha közepsúlyos/súlyos szemöldök közötti függőleges ráncok miatt kezelik:

- nagyon gyakori: fejfájás, az alkalmazás helyén fellépő reakciók (beleértve a fájdalmat, vérálfutást, viszketést, érzékszavarokat, bőrpírt és a bőrkíütést),
- gyakori: a szem kifáradása, szemhéjcsüngés, szemhéj ödéma, fokozott könnyezés, szárazság, izomrángás, arcideg-bénulás, a beadás helyén jelentkező izomgyengeség, amely gyakran szemhéjcsüngéshez és a szem kifáradásához, nem gyakran az arcizmok bénulásához és látászavarokhoz vezethet.
- nem gyakori: homályos látás, kettős látás, látászavarok, túlérzékenység, szédülés, bőrkíütések, viszketés.
- ritka: szemmozgás zavarai, csalánkiütés.

A fenti mellékhatások többsége enyhe és átmeneti. Amennyiben előfordulnak, rendszerint az injekció beadása után néhány nappal jelentkeznek és általában 2-4 hét alatt megszűnnek.

Hogyan kell a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítményt tárolni?

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz csakis az azt felhasználó kórházban tárolható, tárolás céljából nem szabad a betegeknek átadni.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C). Nem fagyasztható.

A feloldást követően az injekció legfeljebb 8 órán keresztül tartható el, feltéve, hogy az oldat elkészítése ellenőrzött és aszeptikus körülmények között történt.

Mivel a termék nem tartalmaz mikrobaellenes szert, mikrobiológiai szempontból javasolt az oldat elkészítését követő azonnali felhasználása.

Közvetlenül a beteg kezelése után az injekciós üvegben vagy a fecskendőben visszamaradt Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítményt hígított hipoklorit oldattal (1% szabad klór) semlegesíteni kell. Ezt követően minden anyagot a standard kórházi gyakorlatnak megfelelően meg kell semmisíteni. Az esetlegesen kifolyt Dysport por oldatos injekcióhoz készítményt hígított hipoklorit oldattal átitatott ruhával kell felitatni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. május 21-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 8(3) cikkelyének valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 4. § ab) pontjában foglaltaknak megfelelő önálló teljes beadványú gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Ipsen Pharma S.A.S., Franciaország.

A készítmény hatóanyaga: *Clostridium botulinum* toxin type A – haemagglutinin complex.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának nagyobb hatásereőségű Dysport 500 E por oldatos injekcióhoz készítménye 2002 óta forgalomba hozatalra engedélyezett Magyarországon.

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz javallata:

- gyermekkori cerebrális bénulásban szenvedő (morbus Little) betegeknél a spasztikus tónusfokozódás következtében kialakuló dinamikus equinovarus elváltozás kezelése 2 éves életkor felett;
- spasztikus torticollis kezelésére felnőtteknél;
- blepharospasmus kezelésére felnőtteknél;
- hemifaciális spasmus kezelésére felnőtteknél;
- felső végtagi spaszticitás kezelése agyállomány károsodását követően (mint pl. stroke);
- axilláris hyperhidrosis felnőtteknél;
- homlokráncoláskor látható szemöldökközi közép súlyos vagy súlyos fokú ráncok (függőleges ráncok a szemöldökök között) megjelenésének átmeneti javítására, 65 évnél fiatalabb felnőttek számára, ha e ráncok olyan súlyosak, hogy pszichésen nagyon zavarják a beteget.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz gyógyszerkészítmény botulinum toxin (A típus)–hemagglutinin komplexet tartalmaz hatóanyagként.

A készítmény (hatóanyagtartalma: 300 E/üveg) az Ipsen Pharma S.A.S. részére már engedélyezett Azzalure 10 Speywood egység/0,05 ml por oldatos injekcióhoz (125 E/üveg) és Dysport 500 NE por oldatos injekcióhoz (500 E/üveg) készítménycsalád-bővítéseként került kifejlesztésre.

II.2 Hatóanyag

A botulinum toxin (A típus)-hemagglutinin komplex hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév: *Clostridium botulinum* type A neurotoxin complex

Szerkezet: a hatóanyag egy 150 kDa méretű, 1296 aminosavból álló polipeptid neurotoxinból (botulinum neurotoxin, BoNT), egy 138 kDa méretű nem-toxin nem-hemagglutinin fehérjéből, és több, kisebb (17-70 kDa méretű) hemagglutinin fehérjéből áll.

A botulinum toxin (A típus)-hemagglutinin komplexet teljesen jellemzett *Clostridium botulinum* sejtbankokból nyerik (Hall-törzs, ATCC 3502), anaerob fermentációt követő aratással és tisztítással. A hatóanyag vízzoldható fehérjéből áll.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét fizikai-kémiai és biológiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.). A minőségi előírás megfelel a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz a hatóanyag immunológiai azonosságáról és tisztaságáról.

A szennyezésprofil - összhangban a Ph. Eur. botulinum toxin (A típus)-hemagglutinin komplexre vonatkozó, valamint általános cikkelyével – részletesen ismertette.

A hatóanyag vírusbiztonságát a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q5A irányelv szerint igazolta.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A stabilitási vizsgálatok során a specifikációban előírt egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a készítménycsalád többi tagjától eltérő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó, a család többi tagjához alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: humán albumin, laktóz-monohidrát.

A készítmény külleme: fehér liofilizált por.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével - garantált.

A gyártó benyújtotta a plazma gyártásának alapadatait (Plasma Master File) és igazolta a segédanyag vírusbiztonságát.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerformacikkelyének és az ICH Q6B iránymutatásának. Az analitikai módszerek leírása kellően részletes, a módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A készítmény csomagolása: I-es típusú injekciós üveg, brómbutil gumidugóval, rollnizott alumínium védőkupakkal és zöld színű, lepattintható PP fedővel lezárva.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkely követelményeinek.

A stabilitási vizsgálatokat a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A minőségi követelményekben előírt vizsgálati paraméterekben a tárolás során nem történt jelentős változás, az adatok alátámasztják a javasolt 2 év lejáratú időt. A készítmény 2-8°C között tárolandó, nem fagyasztható.

A feloldást követően maximum 8 órán keresztül történő tárolhatóságot 2°C és 8°C között szintén megfelelő vizsgálati eredményekkel támasztották alá.

A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz gyógyszerkészítmény minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány korábban forgalomba hozatali engedélyt kapott, más hatáserősségű készítmény családbővítése.

A *Clostridium botulinum* toxin type A-haemagglutinin komplex farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. Ez a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A *Clostridium botulinum* A toxin preszinaptikus hatásmóddal gátolja a perifériás kolinerg ingerület-átvitelt a neuromuscularis komplexen az acetilkolin felszabadulásához viszonyított proximális támadásponttal. A *Clostridium botulinum* A toxin az idegvégződésen hat és antagonizálja a Ca^{2+} által kiváltott, transzmitter-felszabaduláshoz vezető történéseket. A *Clostridium botulinum* A toxin nem befolyásolja a kolinerg transzmissziót, illetve a posztganglionális szinaptikus transzmissziót.

A *Clostridium botulinum* A toxin hatásának fontos lépése a kezdeti gyors és nagy affinitású kötődés a preszinaptikus ideg-membránhoz. Ezt követően a *Clostridium botulinum* A toxin internalizálódik és paralyticus hatás kiváltása nélkül átlépi a preszinaptikus membránt. Végző lépésként a *Clostridium botulinum* A toxin az acetilkolin felszabadulását gátolja a Ca^{2+} -mediált acetilkolin-felszabadulási mechanizmus károsítása révén, ezáltal csökkenti a véglemez potenciált és bénulást okoz.

Az ingerület-átvitel fokozatosan áll helyre, ahogy új idegvégzések fejlődnek ki és lépnek kapcsolatba a posztzinaptikus motoros véglemezzel. Ez a folyamat kísérleti állatokon 6-8 hét alatt megy végbe.

III.3 Farmakokinetika

A *Clostridium botulinum* A toxinnal állatokon végzett farmakokinetikai vizsgálatok a nagy hatáserősség, az alkalmazott igen kis dózisok, a vegyület nagy molekulatömege és a kielégítően nagy specifikus aktivitású jelölés nehézsége miatt problematikusak.

A I^{125} -tel jelölt *Clostridium botulinum* A toxinnal végzett kísérletek azt mutatták, hogy a *Clostridium botulinum* A toxin receptor kötődése specifikus és saturabilis, a *Clostridium botulinum* A toxin receptorok nagy sűrűsége hozzájárul a nagy hatáserősséghez.

Majmokon végzett dózis-hatástartam vizsgálatok azt mutatták, hogy alacsony *Clostridium botulinum* A toxin adag esetében a válasz az injekció beadása után 2-3 napig késleltetett, a maximális hatás az 5.-6. napon észlelhető. A hatás tartama, melyet a szemmozgások összehangoltságának és az izomgyengeség mértékének változásával mértek, 2 hét és 8 hónap között változott. Ugyanez emberen is megfigyelhető, s ez a kötődési és internalizációs folyamatokkal és a neuromuscularis átvitelben bekövetkező változásokkal jellemezhető.

III.4 Toxikológia

Egerekben az intraperitoneális LD₅₀ 1 Dysport por oldatos injekcióhoz egységnek felel meg.

A patkányon és nyúlön végzett reprodukív vizsgálatok során súlyos anyai toxicitást figyeltek meg a beágyazódás zavaraiával összefüggésben nagy dózisok mellett.

A javasolt humán dózis (50 E) 60-100-szorosának megfelelő adagoknál nyulakban és patkányokban külön-külön, embriofoetális toxicitást nem figyeltek meg.

Teratogén hatásokat sem mutattak ki ezekben a fajokban.

Patkányoknál, a hímek és a nőstények termékenysége csökkent a kevesebb párosodás miatt a magasabb dózisoknál fellépő izombénulás következtében.

Egy krónikus toxicitási vizsgálatban, amelyet patkányokon végeztek, szisztémás toxicitásnak nem volt jele a javasolt humán dózis (50 E) 75-szörösének megfelelő adagoknál, egyenlően elosztva a jobb és bal gluteus izmok között.

Az akut toxicitási, krónikus toxicitási és az alkalmazás helyén végzett lokális tolerancia vizsgálatok nem mutattak szokatlan helyi vagy szisztémás hatásokat a klinikailag releváns dózisszintek mellett.

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológiai vizsgálatok eredményei a jelen beadvány esetében nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

Ez a gyógyszer családbővítési beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00).

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Családbővítési beadvány esetében nem szükséges új nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. Az irodalmi adatok alapján a *Clostridium botulinum* toxin type A – haemagglutinin komplex farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságai megfelelőek.

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A *Clostridium botulinum* toxin type A -haemagglutinin komplex izomrelaxáns perifériás támadásponttal.

A beadvány gyógyszer családbővítés, korábban forgalomba hozatali engedélyt kapott készítmény más hatásereossége.

A beadvány új vizsgálati eredményeket nem tartalmazott, a készítmény tulajdonságait irodalmi adatok alapján foglalta össze.

IV.2 Farmakokinetika

Alacsony *Clostridium botulinum* A toxin adag esetében a válasz az injekció beadása után 2-3 napig késleltetett, a maximális hatás az ötödik-hatodik napon észlelhető. A hatás tartama, melyet a szemmozgások összehangoltságának és az izomgyengeség mértékének változásával mértek, 2 hét és 8 hónap között változott.

IV.3 Farmakodinámia

A *Clostridium botulinum* A toxin preszinaptikus hatásmóddal gátolja a perifériás kolinerg ingerület-átvitelt a neuromuscularis komplexen az acetilkolin felszabadulásához viszonyított proximális támadásponttal. A *Clostridium botulinum* A toxin az idegvégződésen hat és antagonizálja a Ca^{2+} által kiváltott, transzmitter-felszabaduláshoz vezető történéseket. A *Clostridium botulinum* A toxin nem befolyásolja a kolinerg transzmissziót, illetve a posztganglionális szinaptikus transzmissziót.

IV.4 Klinikai hatásosság

Nem került benyújtásra új adat. Ez – figyelembe véve a kérelemnek egy kisebb hatásereosság bevezetésére irányuló családbővítési jellegét – elfogadható.

Tekintettel arra, hogy az adagolási javaslat szerint bizonyos indikációkban szükség lehet egyszeri 300E alkalmazására, a kisebb hatásereosság forgalomba kerülése előnyös a teljes adagolási rezsím meglétéhez.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Klinikai vizsgálat az új hatásereosséggel nem történt, új biztonságossági adatot nem nyújtottak be, mely jelen beadványtípus esetében elfogadható.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A készítmény hatóanyaga: *Clostridium botulinum* toxin type A -haemagglutinin komplex.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának nagyobb hatásereőségű Dysport 500 E por oldatos injekcióhoz készítménye 2002 óta forgalomba hozatalra engedélyezett Magyarországon.

A jelenleg érvényes szabályozás értelmében a Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz készítmény esetében – mint családbővítésre irányuló kérelem, kisebb hatásereőségű injekciós bevezetése – újabb klinikai vizsgálatok végzésére nincs szükség. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

A Dysport 300 E por oldatos injekcióhoz gyógyszerkészítményre vonatkozó beadvány a *Clostridium botulinum* toxin type A – haemagglutinin komplex hatóanyagnak egy, már forgalomban lévőnél kisebb hatáserősségű készítménye. Új vizsgálatokat nem, irodalmi összefoglalásokat tartalmaz.

A kért javallat:

- gyermekkori cerebrális bénulásban szenvedő (morbus Little) betegeknél a spasztikus tónusfokozódás következtében kialakuló dinamikus equinovarus elváltozás kezelése 2 éves életkor felett;
- spasztikus torticollis kezelésére felnőtteknél;
- blepharospasmus kezelésére felnőtteknél;
- hemifaciális spasmus kezelésére felnőtteknél;
- felső végtagi spaszticitás kezelése agyállomány károsodását követően (mint pl. stroke);
- axilláris hyperhidrosis felnőtteknél;
- homlokráncoláskor látható szemöldökközi középsúlyos vagy súlyos fokú ráncok (függőleges ráncok a szemöldökök között) megjelenésének átmeneti javítására, 65 évnél fiatalabb felnőttek számára, ha e ráncok olyan súlyosak, hogy pszichésen nagyon zavarják a beteget.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező farmakovigilancia rendszerének leírása megfelel a Notice to Applicants 9A kötetében leírt követelményeknek. A kérelmezőnek folyamatosan rendelkezésre áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás — akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgozásra kerül.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező által benyújtott kockázatkezelési terv megfelelő.

Az azonosított kockázatok megelőzésére a toxin beadását végző egészségügyi személyzet számára oktatási anyagokat dolgoztak ki és mutattak be. Ezek tartalma elfogadható.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a PSUR-okat az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VII. 22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése szerint az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett EU referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a már forgalomban lévő, más hatáserősségű készítményével.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdésének előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: