

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dysport, 300 j. kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A/fiolkę proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Dysport, 500 j. kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A/fiolkę proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera:

Kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typ A 300 j.

1 fiolka zawiera:

Kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typ A 500 j.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka zawiera biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania produktu Dysport są:

- leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych
- kurczowy kręcz szyi u dorosłych
- kurcz powiek u dorosłych
- połowiczny kurcz twarzy u dorosłych
- spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych:
 - spastyczność ogniskowa kończyn górnych
 - spastyczność ogniskowa kończyn dolnych
- nadmierna potliwość pach

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jednostki produktu leczniczego Dysport są swoiste dla tego produktu i nie są tożsame z jednostkami innych produktów zawierających toksynę botulinową.

Dysport powinien być stosowany przez odpowiednio przeszkolonych lekarzy.

Nieosłonięty środek korka gumowego należy przetrzeć alkoholem bezpośrednio przed przekłuciem igłą. Stosować sterylne igły o rozmiarze 23 lub 25.

Poniższa instrukcja przedstawia sposób przygotowania produktu Dysport do wstrzyknięcia. Podane objętości rozpuszczalnika pozwalają na uzyskanie stężeń przeznaczonych do stosowania w określonym wskazaniu.

Uzyskana dawka w jednostkach w ml	Objętość rozpuszczalnika* dodawana do fiolki 300 j	Objętość rozpuszczalnika* dodawana do fiolki 500 j
500 jednostek	0,6 ml	1 ml
200 jednostek	1,5 ml	2,5 ml
100 jednostek	3 ml	5 ml

* 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań bez konserwantów

W przypadku spastyczności kończyn dolnych u dzieci, gdzie dawkę ustala się na podstawie liczby jednostek na kg masy ciała, może być konieczne dalsze rozcieńczenie w celu uzyskania właściwej objętości roztworu do iniekcji.

Leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych:

Dawkowanie

Dawkowanie na pierwszej sesji terapeutycznej i każdej kolejnej powinno być dostosowane indywidualnie na podstawie wielkości, liczby i położenia mięśni objętych spastycznością, nasilenia spastyczności, obecności osłabienia siły mięśniowej w zakresie poszczególnych mięśni, odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i (lub) historii działań niepożądanych związanych z leczeniem toksyną botulinową.

Maksymalna całkowita dawka produktu leczniczego Dysport podawana podczas jednej sesji terapeutycznej nie może przekraczać 15 jednostek na kg masy ciała w przypadku podania w jedną kończynę dolną lub 30 jednostek na kg masy ciała w przypadku podania w obie kończyny. Całkowita dawka produktu leczniczego Dysport na jedną sesję terapeutyczną nie może przekraczać 1000 jednostek lub 30 jednostek na kg masy ciała, przy czym należy wybrać mniejszą z tych dawek. Całkowitą dawkę leku należy podzielić między spastyczne mięśnie kończyn dolnych. Jeśli to możliwe dawka leku na mięsień powinna zostać podzielona na więcej niż jedno miejsce podania. Maksymalna objętość leku w iniekcji domięśniowej podana w jedno miejsce nie może przekraczać 0,5 ml. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Mięsień	Zalecany zakres dawki na mięsień na kończynę (jednostki/kg masy ciała)	Liczba miejsc iniekcji na mięsień
Dystalne		
Brzuchaty łydki	5 do 15 j./kg	Do 4
Płaszczkowaty	4 do 6 j./kg	Do 2
Piszczelowy tylny	3 do 5 j./kg	Do 2
Proksymalne		
Mięśnie kulszowo - goleniowe	5 do 6 j./kg	Do 2
Mięśnie przywodziciele stawu biodrowego	3 do 10 j./kg	Do 2
Dawka całkowita na jedną kończynę	Do 15 j./kg/kończynę jeśli wstrzykuje się tylko w mięśnie dystalne, tylko w mięśnie proksymalne lub na kilku poziomach (w mięśnie dystalne oraz w proksymalne).	

Chociaż miejsca iniekcji można określić palpacyjnie, zaleca się stosowanie jednej z technik lokalizacji mięśni: np. EMG, elektrostymulacji lub USG.

Powtórne podanie produktu leczniczego Dysport powinno nastąpić gdy efekt osiągnięty po poprzednim podaniu leku osłabnie, jednak nie wcześniej niż 12 tygodni po poprzedniej iniekcji. U większości pacjentów w badaniach klinicznych powtórne iniekcje wykonywano po 16-22 tygodniach; jednak u części pacjentów odpowiedź na leczenie trwała 28 tygodni. Stopień i wzorzec spastyczności w czasie kolejnej iniekcji może wymagać zmiany dawki produktu leczniczego Dysport a także miejsca jego podania (inny mięsień).

Sposób podawania

W leczeniu spastyczności kończyn dolnych u dzieci stosuje się roztwór produktu leczniczego Dysport, który uzyskuje się po rekonstytucji proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 0,9% (w/v) roztworze chlorku sodu. Dysport podaje się domięśniowo w sposób opisany powyżej.

kurczowy kręcz szyi

Dawkowanie

Dawki zalecane w leczeniu kręczu szyi dotyczą dorosłych w każdym wieku, o ile są to osoby o prawidłowej masie ciała, u których nie stwierdza się obniżonej masy mięśniowej mięśni szyi. U osób ze zmniejszoną masą mięśni szyi, np. na skutek znacznej niedowagi, lub u osób starszych można zmniejszyć dawkę.

Dawką początkową zalecaną w leczeniu kurczowego kręczu szyi jest 500 jednostek na osobę, podane w dawkach podzielonych, do dwóch lub trzech najaktywniejszych mięśni szyi.

W przypadku kontynuacji leczenia dawki mogą być odpowiednio dostosowywane do skutków leczenia i zaobserwowanych działań niepożądanych. Zaleca się podawanie od 250 do 1000 jednostek, chociaż stosowaniu większych dawek z tego zakresu może towarzyszyć wzrost częstości i nasilenia działań niepożądanych, w szczególności utrudnienia połykania. Maksymalna podawana dawka nie może przekraczać 1000 jednostek. Złagodzenie objawów kręczu szyi powinno być odczuwalne w ciągu tygodnia od pierwszego wstrzyknięcia. Wstrzyknięcia należy powtarzać mniej więcej co 16 tygodni lub zależnie od potrzeby podtrzymania leczenia, lecz nie częściej niż co 12 tygodni.

W przypadku kręczu szyi z rotacją należy stosować łączną dawkę 500 jednostek, podając 350 jednostek do mięśnia płatowatego głowy po stronie, w którą skręcony jest podbródek/ głowa, oraz 150 jednostek do mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego po stronie przeciwnej do skręcenia.

W przypadku kręczu szyi z przechyleniem głowy na bok zaleca się łączną dawkę 500 jednostek, podając 350 jednostek do mięśnia płatowatego głowy po stronie, w którą głowa jest pochylona, oraz 150 jednostek do mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego po tej samej stronie.

W przypadkach, gdy dodatkowo występuje uniesienie ramion, może być także wymagane leczenie mięśnia czworobocznego i dźwigacza łopatki po tej stronie, jeśli w badaniu elektromiograficznym (EMG) występują zauważalne oznaki przerostu tych mięśni. Gdy potrzebne jest wstrzyknięcie do trzech mięśni, 500 jednostek produktu należy rozdzielić w następujący sposób: 300 jednostek podać do mięśnia płatowatego głowy, 100 jednostek do mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego i 100 jednostek do trzeciego mięśnia.

W przypadku kręczu szyi z pochyleniem głowy w tył stosować łącznie 500 jednostek, podając 250 jednostek do każdego z mięśni płatowatych głowy. Wstrzyknięcia w oba mięśnie płatowate głowy mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia osłabienia mięśni szyi.

We wszystkich innych postaciach kręczu szyi identyfikacja i leczenie najbardziej aktywnych mięśni zależy od wiedzy specjalistycznej lekarzy i wyników badania EMG. EMG należy stosować w diagnostyce wszystkich złożonych postaciach kręczu szyi, w celu ponownej oceny po nieskutecznych iniekcjach w nieskomplikowanych przypadkach oraz w celu ukierunkowania iniekcji do głęboko

położonych mięśni lub u pacjentów z nadwagą, u których palpacyjne badanie mięśni szyi jest trudne.

Dzieci: Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego w leczeniu kurczowego kręczy szyi u dzieci.

Sposób podawania

W leczeniu kurczowego kręczy szyi stosuje się roztwór zawierający 500 jednostek produktu leczniczego Dysport w jednym mililitrze, który uzyskuje się po rekonstytucji proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 0,6 ml lub 1 ml 0,9% (w/v) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Dysport podaje się domięśniowo w sposób opisany powyżej.

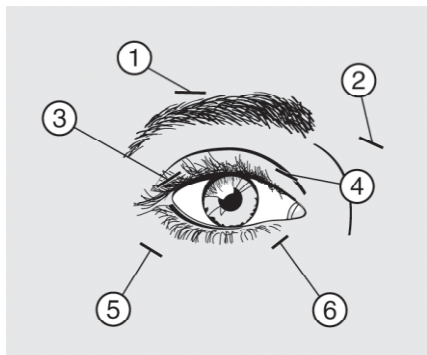
obustronny kurcz powiek i połowiczny kurcz twarzy

Dawkowanie

W badaniu klinicznym ustalającym zakres dawek produktu leczniczego Dysport w leczeniu samoistnego łagodnego kurczu powiek (BEB benign essential blepharospasm) wykazano znaczącą skuteczność dawki wynoszącej 40 jednostek na jedno oko. Po podaniu dawki 80 jednostek na jedno oko, działanie produktu utrzymywało się dłużej. Jednakże występowanie miejscowych działań niepożądanych, szczególnie opadania powiek, było związane z dawką leku. W leczeniu obustronnego kurczu powiek i połowicznego kurczu twarzy maksymalna stosowana dawka nie może przekraczać całkowitej dawki 120 jednostek na oko.

Należy wstrzyknąć 10 jednostek (0,05 ml) produktu leczniczego przyśrodkowo i 10 jednostek (0,05 ml) produktu bocznie w stosunku do połączenia części powiekowej i oczodołowej zarówno w górną (3 i 4) jak i dolną część mięśnia okrężnego (5 i 6) każdego oka.

Aby ograniczyć ryzyko wystąpienia opadania powieki, należy unikać wstrzyknięć w pobliżu dźwigacza powieki górnej.



W przypadku wstrzykiwania produktu w górną powiekę, igłę należy odsunąć od środka powieki, żeby uniknąć podania produktu w mięsień dźwigacz powieki górnej. Umieszczony powyżej schemat ma pomóc w odpowiednim rozmieszczeniu podania produktu. Początku ustępowania objawów chorobowych można się spodziewać w ciągu dwóch do czterech dni od wstrzyknięcia produktu, ale maksymalny skutek występuje zazwyczaj po dwóch tygodniach.

Iniekcje należy powtarzać co około dwanaście tygodni lub z taką częstotliwością, jaka będzie niezbędna do zapobiegania nawrotom objawów, ale nie częściej niż co dwanaście tygodni.

Jeżeli odpowiedź na leczenie początkowe zostanie uznana za niewystarczającą, to podczas kolejnych wizyt może być konieczne zwiększenie dawki do 60 jednostek w następujący sposób: 10 jednostek (0,05 ml) przyśrodkowo i 20 jednostek (0,1 ml) bocznie, 80 jednostek: 20 jednostek (0,1 ml) przyśrodkowo i 20 jednostek (0,1 ml) bocznie lub aż do 120 jednostek: 20 jednostek (0,1 ml) przyśrodkowo i 40 jednostek (0,2 ml) bocznie powyżej i poniżej każdego oka, stosując opisaną wyżej technikę wstrzyknięcia. Można także dodatkowo wstrzyknąć Dysport w mięsień czołowy powyżej brwi (1 i 2), jeżeli kurcz w tej okolicy powoduje zaburzenia wzroku.

W przypadkach jednostronnego kurczu powiek wstrzyknięcia powinny być ograniczone do oka

chorego. Pacjentów z połowicznym kurczem mięśni twarzy powinno się leczyć w taki sam sposób, jak w przypadku jednostronnego kurczu powiek. Zalecane dawki stosuje się u osób dorosłych w każdym wieku, także w wieku podeszłym.

Dzieci: Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego w leczeniu kurczu powiek i połowicznego kurczu mięśni twarzy u dzieci.

Sposób podawania

W leczeniu kurczu powiek i połowicznego kurczu twarzy stosuje się roztwór zawierający 200 jednostek produktu leczniczego Dysport w jednym mililitrze, który uzyskuje się po rekonstytucji proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1,5 ml lub 2,5 ml 0,9% (w/v) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Dysport podaje się w podskórnych wstrzyknięciach przyśrodkowo i bocznie, w stosunku do połączenia części powiekowej i oczodołowej zarówno w górną jak i dolną część mięśnia okrężnego każdego oka.

spastyczność ogniskowa kończyn górnych u dorosłych

kończyna górna

Dawkowanie

Dawkowanie w pierwszej sesji i w kolejnych sesjach leczenia należy indywidualnie dostosować do pacjenta w zależności od wielkości, liczby i położenia objętych chorobą mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia mięśni, odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i (lub) wcześniejszego wystąpienia działań niepożądanych związanych z podaniem kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typ A. W badaniach klinicznych dawki po 500 i 1000 jednostek podzielono pomiędzy wybrane mięśnie, w określonych sesjach leczenia zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej.

W jedno miejsce nie należy wstrzykiwać więcej niż 1 ml roztworu.

Mięsień, w które wykonano wstrzyknięcie	Zalecana dawka produktu Dysport (j.)
Mięsień zginacz nadgarstka promieniowy (FCR)	100–200 j.
Mięsień zginacz nadgarstka łokciowy (FCU)	100–200 j.
Mięsień zginacz głęboki palców (FDP)	100–200 j.
Mięsień zginacz powierzchowny palców (FDS)	100–200 j.
Mięsień zginacz długi kciuka	100–200 j.
Mięsień przywodziciel kciuka	25–50 j.
Mięsień ramienny	200–400 j.
Mięsień ramiennie – promieniowy	100–200 j.
Mięsień dwugłowy ramienia (BB)	200–400 j.
Mięsień nawrotny obły	100–200 j.
Mięsień trójgłowy ramienia (głowa długa)	150–300 j.
Mięsień piersiowy większy	150–300 j.
Mięsień podłopatkowy	150–300 j.
Mięsień najszerszy grzbietu	150–300 j.

Pomimo, iż dokładne miejsca wstrzyknięcia można ustalać palpacyjnie, zalecane jest stosowanie technik wspomagających wstrzyknięcia, np. elektromiografię, stymulację elektryczną lub obrazowanie metodą USG, pozwalających na precyzyjne określenie miejsca wstrzyknięcia.

Leczenie produktem Dysport należy powtórzyć, gdy dochodzi do zmniejszenia działania poprzedniego wstrzyknięcia, ale nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych powtórzono leczenie pomiędzy 12 a 16 tygodniem, jednak u niektórych pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej, tj. 20 tygodni. Stopień i forma spastyczności mięśni w momencie wykonywania ponownego wstrzyknięcia mogą wymagać zmiany dawki produktu Dysport oraz miejsca wstrzyknięcia. Poprawy klinicznej należy spodziewać się tydzień po podaniu produktu.

kończyna dolna

Dawkowanie

W trakcie pojedynczej sesji leczenia można podawać lek domięśniowo w dawkach do 1500 jednostek. Dawkowanie w pierwszej sesji i w kolejnych sesjach leczenia należy indywidualnie dostosować do pacjenta w zależności od wielkości, liczby objętych chorobą mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia mięśni i odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. Dawka całkowita produktu leczniczego nie może jednak przekraczać 1500 jednostek. Generalnie w jedno miejsce nie należy wstrzykiwać więcej niż 1 ml roztworu.

Mięśnie, w które wykonano wstrzyknięcie	Zalecana dawka produktu Dysport (j.)	Liczba wstrzyknięć w przeliczeniu na mięsień
Dystalne		
Mięsień płaszczkowaty	300–550 j.	2–4
Mięsień brzuchaty łydki		
głowa przysrodkowa	100–450 j.	1–3
głowa boczna	100–450 j.	1–3
Mięsień piszczelowy tylny	100–250 j.	1–3
Mięsień zginacz długi palców	50–200 j.	1–2
Mięsień zginacz krótki palców	50–200 j.	1–2
Mięsień zginacz długi palucha	50–200 j.	1–2
Mięsień zginacz krótki palucha	50–100 j.	1–2
Proksymalne		
Mięsień prosty uda	100–400 j.	1–3
Mięśnie kulszowo-goleniowe	100–400 j.	1–3
Mięsień przywodziciel wielki	100–300 j.	1–3
Mięsień przywodziciel długi	50–150 j.	1–2
Mięsień przywodziciel krótki	50–150 j.	1–2
Mięsień smukły	100–200 j.	1–3
Mięsień pośladkowy wielki	100–400 j.	1–2

Stopień i forma spastyczności mięśni w momencie wykonywania ponownego wstrzyknięcia mogą wymagać zmiany dawki produktu Dysport oraz miejsca wstrzyknięcia.

Pomimo, iż dokładne miejsca wstrzyknięcia można ustalać palpacyjnie, zalecane jest stosowanie technik wspomagających wstrzyknięcia, np. elektromiografię, stymulację elektryczną lub obrazowanie metodą USG, pozwalających na precyzyjne określenie miejsca wstrzyknięcia.

Leczenie produktem Dysport należy powtarzać co 12 – 16 tygodni lub rzadziej, zależnie od czasu, gdy dochodzi do zmniejszenia działania poprzedniego wstrzyknięcia, jednak nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni.

kończyna górna i dolna

Jeśli w trakcie jednej sesji leczenia istnieje potrzeba podania produktu zarówno w mięśnie kończyny

górną jak i dolną, dawkę produktu Dysport należy odpowiednio dostosować do potrzeb pacjenta, pamiętając o tym, że dawka całkowita nie powinna przekraczać 1 500 jednostek.

Dzieci: Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego w leczeniu spastyczności kończyn górnych u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic pomiędzy odpowiedzią na leczenie pacjentów w podeszłym wieku a dorosłymi pacjentami w młodszym wieku. Ze względu na większą częstość występowania chorób współistniejących i przyjmowania innych leków, tolerancja produktu Dysport przez osoby w podeszłym wieku powinna być obserwowana.

Sposób podawania

W leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn górnych i dolnych stosuje się roztwór zawierający 100, 200 lub 500 jednostek produktu leczniczego Dysport w jednym mililitrze, który otrzymuje się po rekonstytucji proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 0,9% (w/v) chlorku sodu do wstrzykiwań, Dysport podaje się we wstrzyknięciach domięśniowych do określonych wyżej mięśni.

nadmierna potliwość pach

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa w leczeniu nadmiernej potliwości pach wynosi 100 jednostek na jeden dół pachowy. Jeśli żądany skutek nie jest osiągnięty, dawkę tą można powiększyć do 200 jednostek na dół pachowy w kolejnym podaniu. Maksymalna podawana dawka nie może przekraczać 200 jednostek na jeden dół pachowy.

Obszar, na którym mają być wykonane wstrzyknięcia musi być uprzednio przebadany testem jodowo-skrobiowym. Oba doły pachowe muszą być dokładnie oczyszczone i zdezynfekowane. Śródskórnice należy wykonać w dziesięć miejsc. W każde miejsce należy podać po 10 jednostek, czyli 100 jednostek na każdą pachę. Maksymalny skutek powinien być widoczny w około drugim tygodniu po ostrzyknięciu.

W większości przypadków zalecana dawka powoduje supresję wydzielania potu na 48 tygodni. Następne podanie produktu musi być ustalone indywidualnie, po normalizacji czynności wydzielania potu u każdego z pacjentów, jednak nie częściej niż co 12 tygodni. Istnieją pewne dowody na kumulacyjne działanie produktu w przypadku powtarzanych wstrzyknięć u niektórych pacjentów, stąd leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do reakcji każdego pacjenta.

Dzieci: Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego w leczeniu nadmiernej potliwości pach u dzieci.

Sposób podawania

W leczeniu nadmiernej potliwości pach stosuje się roztwór zawierający 200 jednostek produktu leczniczego Dysport w jednym mililitrze, który otrzymuje się po rekonstytucji proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1,5 ml lub 2,5 ml 0,9% (w/v) chlorku sodu do wstrzykiwań, Dysport podaje się we wstrzyknięciach śródskórnych w sposób opisany powyżej.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u osób ze znaną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników tego produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Donoszono o występowaniu objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny w miejscach odległych od miejsca jej podania (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych dawkami terapeutycznymi może wystąpić nadmierne osłabienie mięśniowe. Ryzyko wystąpienia takich objawów niepożądanych może zostać zredukowane poprzez używanie możliwie najmniejszej skutecznej dawki oraz nieprzekraczanie maksymalnej zalecanej dawki.

Po leczeniu toksyną botulinową typu A lub B odnotowano bardzo rzadkie przypadki śmierci, sporadycznie w przebiegu zaburzenia przełykania, zaburzenia czynności płuc (w tym, lecz nie wyłącznie, dusznością, niewydolnością oddechową, zatrzymaniem oddechu) i (lub) u pacjentów z istotnym osłabieniem mięśniowym.

Na większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych narażeni są pacjenci z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, problemami z przełykaniem oraz zaburzeniami oddychania. W tej grupie pacjentów leczenie musi być prowadzone pod nadzorem specjalisty i tylko w przypadku, kiedy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

Dysport należy stosować ostrożnie u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami przełykania lub oddychania, ponieważ zaburzenia te mogą nasilać się po zadziałaniu toksyny na istotne grupy mięśni. W rzadkich przypadkach występuje zachłyśnięcie, a jego ryzyko wzrasta u pacjentów cierpiących na przewlekłe zaburzenia układu oddechowego.

Dysport może być stosowany jedynie z zachowaniem ostrożności i pod ścisłą kontrolą lekarską u pacjentów z pełnoobjawowymi lub subklinicznymi zaburzeniami transmisji nerwowo-mięśniowej (np. u pacjentów z miastenią). U takich pacjentów może wystąpić zwiększona wrażliwość na substancje takie jak Dysport, która może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Dysport i częstość podawania nie mogą zostać przekroczone.

Pacjenci oraz osoby opiekujące się nimi muszą zostać poinformowani o konieczności szukania natychmiastowego specjalistycznego medycznego leczenia w przypadku wystąpienia problemów z przełykaniem, mową lub w przypadku zaburzeń oddychania.

Produktu leczniczego Dysport nie należy stosować w leczeniu spastyczności u pacjentów z utrwalonym przykurczem.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u dorosłych, a szczególnie starszych pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej z powodu zwiększonego ryzyka upadku. W badaniach klinicznych, po zastosowaniu produktu leczniczego Dysport lub placebo, odpowiednio 6,3% i 3,7% pacjentów ze spastycznością kończyn dolnych doznało upadku.

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia domięśniowego, w przypadku pacjentów z wydłużonym czasem krwawienia, zakażeniem lub stanem zapalnym w proponowanym miejscu wstrzyknięcia, produkt leczniczy Dysport należy stosować jedynie w przypadku ścisłej konieczności.

Produkt leczniczy Dysport powinien być stosowany wyłącznie do leczenia jednego pacjenta podczas jednej sesji. Pozostały i niewykorzystany produkt powinien być usunięty zgodnie z zasadami opisanymi w punkcie „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania”. Należy podjąć szczególne środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego oraz podczas inaktywacji oraz usuwania niewykorzystanego przygotowanego roztworu.

Produkt ten zawiera niewielką ilość ludzkiej albuminy. Po zastosowaniu ludzkiej krwi lub produktów krwi nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia infekcji wirusowej.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Dysport stwierdzono tworzenie się przeciwciał przeciwko toksynie botulinowej. Klinicznie, obecność przeciwciał neutralizujących podejrzewa się w oparciu o istotne osłabienie odpowiedzi na leczenie i (lub) konieczność stałego stosowania zwiększonych dawek.

Dzieci i młodzież

W leczeniu spastyczności związanej z porażeniem mózgowym u dzieci, Dysport powinien być stosowany wyłącznie u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do

obrotu bardzo rzadko donoszono o możliwym odległym rozprzestrzenianiu się toksyny botulinowej u dzieci i młodzieży z chorobami współistniejącymi z porażeniem mózgowym. Stosowana dawka w tych przypadkach zwykle była większa niż zalecana (patrz punkt 4.8).

Rzadko zdarzają się spontaniczne doniesienia o zgonie po leczeniu toksyną botulinową, związanym z zachyłstowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim porażeniem mózgowym, w tym po zastosowaniu niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami (np. w okolicy karku). Należy zachować największą ostrożność podczas leczenia pacjentów pediatrycznych, u których stwierdzono znaczące zaburzenia neurologiczne, dysfagię lub u których w przeszłości stwierdzono zachyłstowe zapalenie płuc lub chorobę płuc. Leczenie pacjentów o słabym ogólnym stanie zdrowia powinno odbywać się wyłącznie wtedy, gdy korzyści wynikające z zastosowanego leczenia przewyższają ryzyko z nim związane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skutki działania toksyny botulinowej mogą być wzmocnione przez leki wpływające bezpośrednio bądź pośrednio na funkcjonowanie złącza nerwowo-mięśniowego. Leki tego typu należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych toksyną botulinową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego bądź pośredniego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój po urodzeniu, z wyjątkiem zatrucia organizmu matki wywołanego podaniem dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Dysport może być stosowany w okresie ciąży, jeśli korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu. Należy zachować środki ostrożności w przypadku stosowania u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią:

Nie wiadomo czy kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A przenika do mleka matki. Nie prowadzono badań przenikania kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A do mleka matki na zwierzętach. Nie zaleca się stosowania kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Istnieje potencjalne ryzyko miejscowego osłabienia mięśni lub zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem tego produktu, które może czasowo ograniczyć zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często >1/10; Często >1/100, <1/10; Niezbyt często > 1/1 000, <1/100;
Rzadko >1/10 000, <1/1 000; Bardzo rzadko <1/10 000

U około 25% pacjentów leczonych produktem Dysport w badaniach klinicznych z powodu wskazań takich jak kurcz powiek, połowiczy kurcz twarzy, kurczowy kręcz szyi, spastyczność związana z porażeniem mózgowym lub udarem oraz nadmierna potliwość pach wystąpiło zdarzenie niepożądane.

Ogólne

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: nerwoból z zanikiem mięśni

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd

Rzadko: wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból/siniak w miejscu wstrzyknięcia

Dodatkowo zgłaszano następujące, swoiste dla poszczególnych wskazań, działania niepożądane:

Spastyczność kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w spastyczności kończyn dolnych w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, osłabienie mięśniowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: nietrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: objawy grypopodobne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, zasinienie, itp.), zaburzenia chodu, zmęczenie

Niezbyt często: astenia

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: upadek

Kurczowy kręcz szyi

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w kurczowym kręcu szyi.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy, niedowład mięśni twarzy

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie, pogorszenie ostrości widzenia

Niezbyt często: podwójne widzenie, opadanie powiek

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: dysfonia, duszność

Rzadko: aspiracja

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: dysfagia, suchość w ustach

Niezbyt często: nudności

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: osłabienie mięśniowe

Często: ból szyi, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni, ból w kończynie, sztywność układu kostno-mięśniowego

Niezbyt często: atrofia mięśni, osłabienie mięśni zuchwy

Dysfagia wydaje się być zależna od podanej dawki i dochodzi do niej najczęściej po wstrzyknięciu produktu leczniczego do mięśnia mostkowo-obojczykowego-sutkowego. Do czasu ustąpienia objawów może być wymagane podawanie pacjentowi tylko miękkich (łatwych w przełykaniu) pokarmów.

Kurcz powiek i połowiczy kurcz twarzy

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w kurczu powiek i połowicznym kurczu twarzy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: niedowład mięśni twarzy

Niezbyt często: porażenie nerwu VII

Zaburzenia oka

Bardzo często: opadanie powiek

Często: podwójne widzenie, suchość oczu, zwiększone łzawienie

Rzadko: porażenie mięśni oka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: obrzęk powieki

Rzadko: podwinięcie powieki

Produkt leczniczy może wykazywać działania niepożądane, gdy zostanie podany zbyt głęboko lub w niewłaściwe miejsce, powodując czasowe porażenie grup mięśniowych znajdujących się w pobliżu miejsc wstrzyknięcia.

Spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych

Kończyna górna

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w czasie leczenia spastyczności ogniskowej kończyn górnych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: reakcje w miejscu podania (w tym ból, rumień oraz obrzęk)

Często: astenia

Często: zmęczenie

Często: choroby grypopodobne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyny

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: dysfagia*

*Częstość występowania dysfagii na podstawie zbiorczych danych z otwartych badań klinicznych. Dysfagii nie obserwowano w podwójnie ślepych badaniach klinicznych we wskazaniu spastyczności kończyn górnych.

Kończyna dolna

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów dorosłych leczonych produktem Dysport z powodu spastyczności ogniskowej kończyny dolnej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie, choroby grypopodobne, reakcje w miejscu podania (ból, zasinienie, wysypka, świąd)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: upadek

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: osłabienie mięśni, ból mięśni

Zaburzenia układu pokarmowego

Często: dysfagia

Nadmierna potliwość pach

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w nadmiernej potliwości pach.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, parestezje, mimowolne skurcze mięśni powiek

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność

Niezbyt często: krwawienie z nosa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wyrównawcze pocenie się

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból pleców, ramion i szyi, ból mięśni pleców i łydek

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Profil działań niepożądanych zgłaszanych podmiotowi odpowiedzialnemu podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu stanowi odzwierciedlenie farmakologii produktu i działań niepożądanych obserwowanych w czasie badań klinicznych. Istnieją sporadyczne doniesienia o nadwrażliwości.

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny w miejscach odległych od miejsca jej podania (wzmoczone osłabienie mięśniowe, zaburzenia przełykania, zachłystowe zapalenie płuc, które może prowadzić do śmierci) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Podanie zbyt dużych dawek może spowodować wystąpienie głębokiego porażenia nerwowo-mięśniowego odległych grup mięśniowych. Przedawkowanie może prowadzić do zwiększenia ryzyka przeniknięcia neurotoksyny do krwiobiegu i może spowodować powikłania takie jak doustne zatrucie (np. zaburzenie połykania i dysfonia). W przypadku podania nadmiernych dawek powodujących wystąpienie zaburzeń mięśni oddechowych, może być wymagane zastosowanie oddechu

wspomagane. Zalecane jest zastosowanie ogólnego leczenia podtrzymującego. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza w zakresie wszelkich objawów nadmiernego osłabienia mięśni i (lub) paraliżu mięśni. W razie potrzeby należy włączyć leczenie objawowe.

Objawy przedawkowania mogą wystąpić z opóźnieniem. W sytuacji przypadkowego zakłucia lub połamania, pacjent powinien pozostawać pod kilkutygodniową obserwacją lekarza pod kątem wystąpienia wszelkich objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych osłabienia lub porażenia mięśni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: toksyna botulinowa, kod ATC: M03AX01

Kompleks toksyny *Clostridium botulinum* typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową działając presynaptycznie na miejsce położone proksymalnie w stosunku do uwalniania acetylocholiny. Toksyna działa w obrębie zakończenia nerwowego, antagonizując reakcje wyzwalane przez jony wapnia prowadzące w efekcie do uwolnienia acetylocholiny. Toksyna nie wpływa na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym.

Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie acetylocholiny, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płycie ruchowej i powodując porażenie mięśni.

Do powrotu przekazywania impulsów dochodzi stopniowo, wraz z tworzeniem się nowych zakończeń nerwowych i nawiązaniem przez nie kontaktu z postsynaptyczną płytką ruchową, przy czym u zwierząt doświadczalnych proces ten trwa 6-8 tygodni.

Spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych

kończyna górna

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Dysport w leczeniu spastyczności kończyny górnej poddano ocenie w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 238 pacjentów (159 Dysport i 79 placebo) ze spastycznością kończyny górnej występującą po co najmniej 6 miesiącach od udaru mózgu lub pourazowego uszkodzenia mózgu.

Pierwszorzędową zmienną oceny skuteczności było napięcie mięśniowe w podstawowej docelowej grupie mięśni (ang. PTMG, primary targeted muscle group) w 4 tygodniu, mierzone według zmodyfikowanej skali Ashwortha (ang. MAS, Modified Ashworth Scale), a pierwszym drugorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie w łącznej ocenie lekarzy (ang. PGA, Physician Global Assessment). Poniżej przedstawiono podstawowe wyniki uzyskane w 4 i 12 tygodniu:

	Tydzień 4			Tydzień 12		
	Placebo (N = 79)	Dysport (500 jednostek) (N = 80)	Dysport (1000 jednostek) (N = 79)	Placebo (N = 79)	Dysport (500 jednostek) (N = 80)	Dysport (1000 jednostek) (N = 79)
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej napięcia mięśni w skali MAS	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n = 75	-0,7** n = 76	-0,8** n = 76

Zmiana średniej najmniejszych kwadratów reakcji odpowiedzi na leczenie według PGA	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n = 75	0,5 n = 76	1,0* n = 76
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej napięcia mięśniowego zginacza nadgarstka w skali MAS	-0,3 n = 54	-1,4** n = 57	-1,6** n = 58	-0,3 n = 52	-0,7* n = 54	-0,9* n = 56
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej napięcia mięśniowego zginaczy palca w skali MAS	-0,3 n = 70	-0,9* n = 66	-1,2** n = 73	-0,1 n = 67	-0,4* n = 62	-0,6* n = 70
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej napięcia mięśniowego zginaczy stawu łokciowego w skali MAS	-0,3 n = 56	-1,0* n = 61	-1,2** n = 48	-0,3 n = 53	-0,7* n = 58	-0,8* n = 46
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej napięcia mięśniowego prostowników stawu ramiennego w skali MAS (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;

(1) Nie wykonano żadnych badań statystycznych ze względu na niską częstość w grupie badanej i grupie placebo.

W celu zbadania wpływu leczenia na zaburzenia wykonywania czynności, dokonano ocen w skali DAS (Disability Assessment Scale). Oceny respondentów w skali DAS w zakresie głównego celu leczenia (populacja ITT) przedstawiono poniżej:

Grupa badana	Tydzień 4 % Respondentów	Tydzień 12 % Respondentów
Dysport 500 j.	50,0 n = 80 p = 0,13	41,3 n = 76 p = 0,11
Dysport 1 000 j.	62,0 n = 78 p = 0,0018	55,7 n = 76 p = 0,0004
Placebo	39,2 n = 79	32,9 n = 75

*W skali DAS oceniano następujące domeny: higiena, ułożenie kończyn, ubieranie się i ból.

Obie dawki: 500 j. i 1 000 j. doprowadziły do statystycznie istotnej poprawy w zakresie kąta i stopnia spastyczności, ocenianych w skali Tardieu, w 4 tygodniu we wszystkich grupach mięśni (palca, nadgarstka lub zginaczy stawu łokciowego), w porównaniu z grupą placebo. W 12 tygodniu

zaobserwowano istotne zmniejszenie stopnia spastyczności we wszystkich grupach mięśni po zastosowaniu dawki 1000 j. w porównaniu z grupą placebo.

Produkt Dysport w dawce 1000 j. znacząco poprawił zakres ruchów aktywnych (ang. AROM, active range of motion) w stopniu o znaczeniu klinicznym w łokciu (+18,3 stopnia), nadgarstku, (+35,2 stopnia) oraz mięśniach palców (+11,8 stopnia) w 4 tygodniu, podczas gdy w grupie placebo nie zaobserwowano poprawy. Po zastosowaniu produktu Dysport w dawce 500 j. uzyskano podobne korzystne działanie w zakresie ruchów aktywnych (AROM) mięśni palców.

W grupach badanych otrzymujących produkt Dysport w dawkach 1000 j. i 500 j. zaobserwowano większą, statystycznie istotną poprawę w porównaniu z grupą placebo w 4 i 12 tygodniu.

Badanie kontynuowano metodą otwartej próby. Ponowne leczenie było określane na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta po okresie minimum 12 tygodni. Oprócz dawki 1000 jednostek podawanej w mięśnie kończyny górnej chorej ze współistniejącą spastycznością ogniskową kończyny dolnej mogli otrzymać dodatkową dawkę 500 jednostek produktu Dysport w mięśnie kończyny dolnej, co stanowi dawkę całkowitą 1500 jednostek w przeliczeniu na jedną sesję leczenia

kończyna dolna

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Dysport w leczeniu spastyczności kończyny dolnej poddano ocenie w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 385 pacjentów (255 Dysport i 130 placebo) ze spastycznością kończyny dolnej po udarze lub pourazowym uszkodzeniu mózgu. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena napięcia mięśniowego w stawie skokowym mierzona z użyciem zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS).

Objętość całkowitą 7,5 ml produktu Dysport 1000 jednostek (n = 125), 1500 jednostek (n = 128) lub placebo (n = 128) rozdzielono między mięsień brzuchaty łydki, mięsień płaszczkowaty oraz co najmniej jeden dodatkowy mięsień kończyny dolnej w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Dawka 1500 jednostek przyczyniła się do statystycznie istotnej poprawy napięcia mięśniowego w stawie skokowym ocenianego wg skali MAS, z kończyną dolną wyprostowaną w stawie kolanowym (ruch angażujący wszystkie zginacze podeszwowe). Obie dawki: 1000 j. i 1500 j. doprowadziły do statystycznie istotnej poprawy w zakresie napięcia mięśniowego w stawie skokowym ocenianego wg skali MAS, z kończyną dolną zgiętą w stawie kolanowym (ruch angażujący wszystkie zginacze podeszwowe z wyjątkiem mięśnia brzuchatego łydki).

Obie dawki: 1000 j. i 1500 j. doprowadziły do statystycznie istotnej poprawy stopnia nasilenia spastyczności w stawie skokowym ocenianego wg skali Tardieu (TS). Leczenie produktem Dysport przyczyniło się również do statystycznie istotnej poprawy stanu klinicznego ocenianego w skali PGA (ang. PGA, Physician Global Assessment).

Po ukończeniu badania z podwójnie ślepą próbą 345 chorych kontynuowało leczenie dawką 1000 j. lub 1500 j. produktu Dysport w przedłużeniu badania, prowadzonym metodą otwartej próby. W badaniu tym konieczność podania produktu określano na podstawie stanu klinicznego pacjentów. Oprócz dawki 1000 jednostek podawanej w mięśnie kończyny dolnej chorej ze współistniejącą spastycznością ogniskową kończyny górnej mogli otrzymać dodatkową dawkę 500 jednostek produktu Dysport w mięśnie kończyny górnej, co stanowi dawkę całkowitą 1500 jednostek w przeliczeniu na jedną sesję leczenia. Po kolejnych podaniach produktu obserwowano dalszą poprawę parametrów skuteczności (MAS, PGA i TS), osiągniętą po 4 tygodniach leczenia kończyny dolnej produktem Dysport w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Po pojedynczym podaniu produktu w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby nie zaobserwowano poprawy szybkości chodu. Parametr ten uległ poprawie po kolejnych podaniach produktu.

Stosowanie produktu leczniczego Dysport w leczeniu spastyczności mięśni przywodzicieli stawu biodrowego oceniono w innym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 74 chorych na stwardnienie rozsiane. W tym badaniu chorym podawano placebo lub produkt Dysport w dawce 500 j., 1000 j. lub 1500 j. Dawkę substancji czynnej lub placebo rozdzielono między mięśnie przywodziciele wielkie, mięśnie przywodziciele krótkie i przywodziciele długie obu kończyn dolnych. Dawka 1500 j. produktu Dysport doprowadziła do statystycznie istotnej poprawy

odległości między kolanami w porównaniu z placebo.

Leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych

Przeprowadzono wielośrodkowe badanie z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo (Badanie Y-55-52120-141), z udziałem dzieci z dynamiczną stopą końską, spowodowaną przez spastyczność u dzieci z porażeniem mózgowym. Do badania, włączono 235 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali lub nie otrzymywali toksynę botulinową, z wynikiem 2 lub powyżej w zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS). Pacjentom w badaniu podawano Dysport w dawce 10 j./kg/kończynę, Dysport w dawce 15 j./kg/kończynę lub placebo. Czterdzieści jeden procent pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Dysport w obie kończyny, co dawało całkowitą dawkę produktu Dysport 20 j./kg lub 30 j./kg. Podstawowym kryterium oceny skuteczności była średnia zmiana punktacji w skali MAS dla mięśnia zginacza podeszwowego w 4. tygodniu w stosunku do punktu początkowego. Drugorzędowe kryterium oceny skuteczności była ocena odpowiedzi na leczenie w skali PGA (Physicians Global Assessment) oraz ocena w skali GAS (Mean Goal Attainment Scaling) w 4. tygodniu. Obserwacja pacjentów była prowadzona co najmniej do 12. tygodnia po zakończeniu leczenia, maksymalnie do 28. tygodnia. Po zakończeniu badania pacjentom zaproponowano kontynuację leczenia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (Study Y-55-52120-147).

Zmiana punktacji w skali MAS od punktu początkowego w tygodniu 4 i 12, PGA i GAS w tygodniu 4 i 12 (populacja ITT)

Wskaźnik	Placebo (N=77)	Dysport	
		10 j./kg/kończynę (N=79)	15 j./kg/kończynę (N=79)
Średnia zmiana LS punktacji w skali MAS dla zginacza podeszwowego stosunku do punktu początkowego			
Tydzień 4	-0,5	-0,9 **	-1,0 **
Tydzień 12	-0,5	-0,8 **	-1,0 **
Średnia zmiana LS punktacji dla odpowiedzi na leczenie w skali PGA [b]			
Tydzień 4	0,7	1,5 ***	1,5 ***
Tydzień 12	0,4	0,8 *	1,0 **
Średnia LS punktacji w skali GAS [a]			
Tydzień 4	46,2	51,5 ***	50,9 **
Tydzień 12	45,9	52,5 ***	50,5 *
* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,003; *** p ≤ 0,0006 w porównaniu z placebo; LS=metoda najmniejszych kwadratów			
[a] Punktacja w skali GAS mierzy postęp w kierunku osiągnięcia celów, które zostały określone w punkcie początkowym z listy 12 kategorii. Pięć najczęściej wybieranych celów to: sposób chodzenia (70,2%), poprawa równowagi (32,3%), mniejsza częstotliwość upadania (31,1%), mniejsza częstotliwość potykania się (19,6%) i lepsza wytrzymałość (17,0%)			

Zaobserwowano poprawę w zakresie spastyczności mięśnia zginacza podeszwowego, ocenionej w skali Tardieu. Stopień spastyczności (Y) poprawił się istotnie w porównaniu z placebo zarówno w grupie otrzymującej Dysport w dawce 10 j./kg/kończynę, jak i 15 j./kg/kończynę w 4. tygodniu i w 12. tygodniu, a kąt zatrzymania ruchu (Xv3) miał wartość istotną w grupie otrzymującej Dysport w dawce 10 j./kg/kończynę w 12. tygodniu oraz zarówno w 4. tygodniu i 12. tygodniu w grupie otrzymującej produkt leczniczy Dysport w dawce 15 j./kg/kończynę.

W obu grupach otrzymujących produkt leczniczy Dysport, w dawce 10 j./kg/kończynę i 15 j./kg/kończynę zaobserwowano istotną poprawę w porównaniu z punktem początkowym w zakresie łącznej punktacji w skali OGS (Observational Gait Scale) w 4. tygodniu w porównaniu z placebo oraz

istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na lek w zakresie wstępnego kontaktu stopy z podłożem w skali OGS w 4. i 12 tygodniu.

Rodzice wypełniali kwestionariusz jakości życia, moduł mózgowego porażenia dziecięcego Pediatric Quality of Life Inventory. W 12. tygodniu, w grupach otrzymujących Dysport w dawce 10 j./kg/kończynę i 15 j./kg/kończynę zaobserwowano istotną poprawę w ocenie zmęczenia w stosunku do punktu początkowego w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano innej statystycznie istotnej poprawy w innych skalach.

Po zakończeniu badania 216 pacjentów kontynuowało leczenie w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (Study Y-55-52120-147). Pacjenci mogli otrzymać leczenie na podstawie oceny stanu klinicznego. Iniekcje można było wykonywać w mięśnie dystalne (brzuchaty łydki, płaszczkowaty i piszczelowy tylny) oraz proksymalne (mięśnie kulszowo - goleniowe i mięśnie przywodziciele stawu biodrowego). Dodatkowo dopuszczono iniekcje wielopoziomowe. Skuteczność terapii oceniano na podstawie punktacji w skalach MAS, PGA i GAS przez okres do 1 roku.

Przeprowadzono też inne wielośrodkowe badanie z podwójną ślepą próbą, pod kontrolą placebo (A-94-52120-094), w którym poddano leczeniu 61 dzieci w wieku 2 do 10 lat z porażeniem mózgowym, ze spastycznością mięśni przywodziciele stawu biodrowego. Dysport w dawce 30 j./kg (15 j./kg/kończynę) lub placebo podawano w mięśnie przywodziciele stawu biodrowego oraz mięśni półbłoniasty, mięśni półścięgnisty obu kończyn dolnych.

Istotną poprawę w porównaniu z placebo zaobserwowano w 4. tygodniu dla pierwszorzędných punktów końcowych biernego zakresu ruchu w stawie biodrowym (średnia zmiana w stosunku do punktu początkowego o 4,8 stopni wobec 0,5 stopnia; $p=0,04$) oraz dystans między kłykciami przyśrodkowymi kończyn dolnych przy szybkim rozciąganiu (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej 6,4 stopni wobec 1,9 stopni, $p<0,001$). Istotną statystycznie poprawę w ocenie napięcia mięśniowego wyrażoną w skali MAS zaobserwowano dla mięśni przywodziciele stawu biodrowego oraz mięśni półścięgnisty i półbłoniastego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzenie badań farmakokinetycznych toksyny botulinowej na zwierzętach sprawia pewne trudności ze względu na silne działanie bardzo małej dawki, dużą masę cząsteczkową związku oraz trudności wyznaczenia toksyny tak aby otrzymana radioaktywność wykazywała jej swoiste działanie. W badaniach z użyciem toksyny znakowanej I^{125} wykazano, że jej wiązanie się z receptorami jest wysoce swoiste, ulega wysyceniu a duże zagęszczenie receptorów dla toksyny jest czynnikiem decydującym o jej dużej sile działania.

W badaniach przeprowadzonych na małpach, w których oceniano dawkę i czas działania toksyny stwierdzono, że przy niskich dawkach toksyny początek działania był opóźniony i występował po 2-3 dniach a najsilniejszy wynik działania obserwowano po 5-6 dniach po wstrzyknięciu.

Czas działania toksyny, mierzony zaburzeniami w równym ustawieniu oczu oraz występowaniem porażenia mięśni, wynosił od 2 tygodni do 8 miesięcy. To samo stwierdza się u człowieka i łączy się z procesami wiązania się toksyny z miejscem jej działania, internalizacją i zmianami w płytce nerwowo-mięśniowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej, przeprowadzonych na szczurach przy dawce do 12 j./zwierzę, nie zaobserwowano toksyczności ogólnoustrojowej. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję na ciężarnych samicach szczurów i królików otrzymujących codzienne iniekcje domięśniowe kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A, w dawce wynoszącej odpowiednio 79 jednostek/kg szczura oraz 42 jednostki/kg królika nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek/płód. U samic obu gatunków zwierząt obserwowano występowanie silnych działań toksycznych w postaci poronienia po większych dawkach. Po zastosowaniu kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A u szczurów i królików nie wykazano działania teratogennego i nie obserwowano wpływu na rozwój

przed- i pourodzeniowy u miotu F1 szczurów. Obniżona płodność samców i samic szczurów, wynikała z utrudnionego łączenia się w pary, spowodowanego porażeniem mięśni po podaniu dużych dawek.

W badaniach toksyczności u młodocianych, przeprowadzonych na szczurach, którym podawano produkt co tydzień, począwszy od wieku odstawienia w 21. dniu po urodzeniu do wieku 13 tygodni, czyli porównywalnego z wiekiem 2 lat u dzieci, do stanu młodej dorosłości (11 podań w ciągu 10 tygodni, do łącznej dawki 33 j./kg), nie wykazano niepożądanego działania na wzrost po urodzeniu (łącznie z oceną kręgosłupa) oraz na rozwój reprodukcyjny, neurologiczny i neurobehawioralny.

W badaniach przedklinicznych oceniających wpływ produktu na młodzieńczą zdolność rozrodczą i po podaniu wielokrotnym ograniczono się do oceny zmian w mięśniach zależnych od mechanizmu działania kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A.

Nie zaobserwowano podrażnienia oczu po podaniu kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A do worka spojówkowego oka królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Albumina ludzka

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 4.2. Nie przeprowadzono badań niezgodności z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 4.2.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Produkt po rekonstytucji wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w lodówce (2°C – 8°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po rekonstytucji. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, osoba podająca produkt odpowiada za czas oraz warunki przechowywania, które nie powinny przekraczać 24 godzin w lodówce (2°C – 8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 1 lub 2 fiołki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Toksyna botulinowa jest bardzo wrażliwa na ciepło i niektóre substancje chemiczne.

Rozsypany produkt liofilizowany należy zebrać:

- za pomocą materiału chłonnego nasączonego roztworem podchlorynu sodu (wybielacza).

Rozpuszczony produkt należy zebrać:

- za pomocą suchego chłonnego materiału.

Zanieczyszczone powierzchnie należy wyczyścić za pomocą materiału chłonnego nasączonego roztworem podchlorynu sodu (wybielacza), a następnie osuszyć.

W przypadku stłuczenia fiolki postępować zgodnie z zaleceniami powyżej. Ostrożnie zebrać kawałki szkła i zetrzeć produkt, uważając przy tym, aby nie skaleczyć skóry.

Jeśli dojdzie do zetknięcia produktu ze skórą, należy przemyć skażone miejsce roztworem podchlorynu sodu (wybielacza), a następnie spłukać dużą ilością wody.

Jeśli dojdzie do zetknięcia produktu z oczami, należy przepłukać je dużą ilością wody lub odpowiedniego roztworu do przemywania oczu.

Jeśli dojdzie do urazu osoby pracującej z produktem (skaleczenie lub wstrzyknięcie sobie produktu), należy postępować zgodnie z zaleceniami powyżej i zastosować odpowiednie postępowanie lecznicze w zależności od wstrzykniętej dawki.

Zalecenia dotyczące usuwania materiałów skażonych

Igły, strzykawki i fiolki bez ich opróżniania należy umieścić w odpowiednich pojemnikach przeznaczonych do spalania.

Materiały skażone (tkanina chłonna, rękawice, pozostałości ampulek) należy umieścić w worku odpornym na przebicie do utylizacji przez spalanie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dysport 300j. – 21303
Dysport 500j. – R/7292

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Dysport 300 j.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2013
Data przedłużenia pozwolenia: 31.07.2018

Dysport 500j.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.1997
Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:

16.12.2019