

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ДИСПОРТ®**

**(DYSPORT®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:*

1 флакон містить Комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін 300 ОД\*;

*допоміжні речовини:* розчин альбуміну людини, лактоза моногідрат.

\* Одиниця дії (ОД) дорівнює середній смертельній дозі для мишей при інтраперитонеальному введенні.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білий ліофілізований порошок без видимих сторонніх домішок. Після розчинення – прозорий безбарвний розчин без механічних включень.

### **Фармакотерапевтична група.**

Міорелаксанти з периферичним механізмом дії.

Код АТХ M03A X01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін (*Clostridium botulinum* type A toxin-haemagglutinin complex) блокує периферичну холінергічну передачу в нервово-м'язовому синапсі шляхом пресинаптичної дії в ділянці, найближчій до місця вивільнення ацетилхоліну. Токсин діє на нервові закінчення, протидіючи  $Ca^{2+}$ -залежним явищам і призводячи до вивільнення медіатора. Він не діє на постгангліонарну холінергічну передачу або на постгангліонарну симпатичну передачу.

Дія токсину передбачає початковий етап зв'язування, коли токсин швидко і міцно прикріплюється до пресинаптичної мембрани. Надалі відбувається інтерналізація, в ході якої токсин перетинає пресинаптичну мембрану, не викликаючи паралічу. Нарешті токсин блокує вивільнення ацетилхоліну, порушуючи цей механізм, опосередкований  $Ca^{2+}$ , і, таким чином, знижує потенціал кінцевої пластини і призводить до паралічу. Відтворення передачі нервового імпульсу відбувається поступово, з утворенням нових нервових закінчень та відновленням контактів з постсинаптичною моторною кінцевою пластиною; у піддослідних тварин цей процес триває від 6 до 8 тижнів.

### **Фокальна спастичність верхніх кінцівок**

Ефективність і безпека ботулінічного токсину типу А для лікування спастичності верхніх кінцівок оцінювалася в ході рандомізованого багаточентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю 238 пацієнтів (159 із яких отримували ботулінічний токсин типу А, а ще 79 – плацебо) зі спастичністю верхніх кінцівок, які не менш ніж 6 місяців тому зазнали інсульту (90%) або травматичного ушкодження головного мозку (10%). До первинної цільової групи м'язів (ПЦГМ) належали зовнішні згиначі пальців (56%), а також

згиначі ліктів (28%) і зап'ясть (16%). Основною змінною ефективності був тонус м'язів (ПЦГМ) під час тижня 4, вимірюваний відповідно до модифікованої шкали Ешворт (Modified Ashworth Scale (MAS)), 5-бальної шкали від 0 (підвищення м'язового тонузу відсутнє) до 4 (уражені кінцівки ригідні в положенні згинання або розгинання), а першою вторинною кінцевою точкою була шкала загальної оцінки лікарем (Physician Global Assessment (PGA)) реакції на лікування (9-бальна шкала від -4 [значне погіршення] через 0 [без змін] до +4 [значне покращення]).

Таблиця 1

Основні результати, досягнуті за станом на тиждень 4 і тиждень 12

| Показники  | 4 тиждень         |                                |                                 | 12 тиждень        |                                |                                 |
|--|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|  | Плацебо<br>(N=79) | Диспорт®<br>(500 ОД)<br>(N=80) | Диспорт®<br>(1000 ОД)<br>(N=79) | Плацебо<br>(N=79) | Диспорт®<br>(500 ОД)<br>(N=80) | Диспорт®<br>(1000 ОД)<br>(N=79) |
| СВ середньої зміни відносно вихідних значень тонузу м'язів (ПЦГМ) згідно з MAS     | -0,3              | -1,2**                         | -1,4**                          | -0,1<br>n=75      | -0,7**<br>n=76                 | -0,8**<br>n=76                  |
| СВ середнього значення PGA реакції на лікування                                    | 0,7               | 1,4*                           | 1,8**                           | 0,4<br>n=75       | 0,5<br>n=76                    | 1,0*<br>n=76                    |
| СВ середньої зміни відносно вихідних значень тонузу згиначів зап'ясть згідно з MAS | -0,3<br>n=54      | -1,4**<br>n=57                 | -1,6**<br>n=58                  | -0,3<br>n=52      | -0,7*<br>n=54                  | -0,9*<br>n=56                   |
| СВ середньої зміни відносно вихідних значень тонузу згиначів пальців згідно з MAS  | -0,3<br>n=70      | -0,9*<br>n=66                  | -1,2**<br>n=73                  | -0,1<br>n=67      | -0,4*<br>n=62                  | -0,6*<br>n=70                   |
| СВ середньої зміни відносно вихідних значень тонузу згиначів ліктів згідно з MAS   | -0,3<br>n=56      | -1,0*<br>n=61                  | -1,2**<br>n=48                  | -0,3<br>n=53      | -0,7*<br>n=58                  | -0,8*<br>n=46                   |
| Середня зміна відносно вихідних значень тонузу розгиначів плечей згідно з MAS (1)  | -0,4<br>n=12      | -0,6<br>n=7                    | -0,7<br>n=6                     | 0,0<br>n=12       | -0,9<br>n=7                    | 0,0<br>n=6                      |

\*p<0,05; \*\* p<0,0001;

СВ – середньоквадратичне відхилення.

(1) Статистичні випробування не проводилися у зв'язку з низькою частотою за групами лікування та плацебо, оскільки наявні дані щодо пацієнтів, які проходили лікування м'язів плеча, є обмеженими.

Для дослідження впливу лікування на функціональні порушення (пасивна функція) застосовувалася основна ціль лікування (Principal Target of treatment (PTT)) зі шкали оцінки непрацездатності [Disability Assessment Scale [DAS]].

Незважаючи на те, що деякі покращення середньої зміни відносно вихідних значень станом на тиждень 4 у групах, що отримували Диспорт<sup>®</sup>, не досягли статистичної значущості порівняно з плацебо, частка пацієнтів із терапевтичним ефектом за шкалою DAS (пацієнтів, у яких було досягнуто покращення щонайменше на одну поділку шкали) для PTT була значно вищою при дозі 1000 ОД, як зазначено у таблиці 2.

Таблиця 2

| Група лікування              | 4 тиждень<br>% пацієнтів, що відповіли на терапію | 12 тиждень<br>% пацієнтів, що відповіли на терапію |
|------------------------------|---|--|
| Диспорт <sup>®</sup> 500 ОД  | 50,0<br>n=80<br>p=0,13                            | 41,3<br>n=76<br>p=0,11                             |
| Диспорт <sup>®</sup> 1000 ОД | 62,0<br>n=78<br>p=0,0018                          | 55,7<br>n=76<br>p=0,0004                           |
| Плацебо                      | 39,2<br>n=79                                      | 32,9<br>n=75                                       |

\*До сфер, включених у DAS, належать гігієна, положення кінцівок, одягання та біль.

Окрім того, спостерігалися статистично значущі покращення спастичності (ступінь і кут) при оцінюванні за шкалою Тардьє (Tardieu scale) щодо об'єму активних рухів пальців, зап'ясть або ліктів і щодо легкості накладання шини пацієнтам, особливо при дозі 1000 ОД. Проте не було продемонстровано впливу лікування на активну функцію при оцінюванні за модифікованою шкалою Френчай (Modified Frenchay Score), а також на якість життя згідно з опитувальниками EQ5D або SF-36.

### **Фокальна спастичність нижніх кінцівок, що впливає на гомілковостопний суглоб**

Ефективність і безпеку ботулінічного токсину типу А для лікування спастичності нижніх кінцівок оцінювалася в ході рандомізованого багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, що включало 385 пацієнтів (255 із яких отримували ботулінічний токсин типу А, а ще 130 – плацебо) зі спастичністю нижніх кінцівок після інсульту або травматичного ушкодження головного мозку, в першу чергу – зі спастичністю нижніх кінцівок з ураженням гомілковостопного суглоба. Ефективність ботулінічного токсину типу А було оцінено для двох доз: ботулінічний токсин типу А 1000 ОД (n = 125), ботулінічний токсин типу А 1500 ОД (n = 128) – порівняно з плацебо (n = 128). До первинної цільової групи м'язів належали m. gastrocnemius-soleus (GSC). Первинна кінцева точка ефективності – частота відповіді гомілковостопного суглоба (з розігнутим коліном), вимірювана відповідно до модифікованої шкали Ешворта (MAS) на 4-му тижні.

Ботулінічний токсин типу А був розділений між комплексом м'язів *gastrocnemius* та *soleus* (GSC) та щонайменше одним дистальним або проксимальним м'язом нижньої кінцівки відповідно до клінічного показання.

Первинна кінцева точка ефективності – частота відповіді гомілковостопного суглоба (з розігнутих коліном) (за участю всіх *plantar flexors*), вимірювана за модифікованою шкалою Ешворта (MAS), показала статистично значуще поліпшення при застосуванні 1500 ОД, тоді як частота відповіді гомілковостопного суглобу (із зігнутих коліном) (за участю всіх *plantar flexors* крім *m. gastrocnemius*), вимірювана за модифікованою шкалою Ешворта (MAS), показала статистично значуще поліпшення як дози 1000 ОД, так і дози 1500 ОД.

Таблиця 3

| Показники  | Тиждень 4          |                                  |                                  | Тиждень 12         |                                 |                                  |
|--|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|  | Плацебо<br>(N=128) | Диспорт®<br>(1000 ОД)<br>(N=125) | Диспорт®<br>(1500 ОД)<br>(N=128) | Плацебо<br>(N=128) | Диспорт®<br>(1000ОД)<br>(N=125) | Диспорт®<br>(1500 ОД)<br>(N=128) |
| НК середньої зміни відносно вихідних значень згідно з MAS (з розігнутих коліном) | -0,5               | -0,6                             | -0,8*                            | -0,4               | -0,4                            | -0,6*                            |
| НК середньої зміни відносно вихідних значень згідно з MAS (із зігнутих коліном)  | -0,4               | -0,7*                            | -0,8**                           | -0,3               | -0,5*                           | -0,6*                            |

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,0001$ ; НК = найменший квадрат

Спостерігалися статистично значущі покращення спастичності при оцінюванні за шкалою Тардье (TS) з 4 до 20 тижня у групі застосування ботулінічного токсину типу А у дозі 1500 ОД та на 4-12 тижнях у групі застосування ботулінічного токсину типу А у дозі 1000 ОД. Крім того, спостерігалися статистично значущі відмінності щодо кута флексії на 1 та 16 тижні, на користь більш високої дози ботулінічного токсину типу А.

При лікуванні ботулінічним токсином типу А в обох дозах, спостерігалися статистично значущі покращення спастичності, що вимірювалися за шкалою загальної оцінки лікарем (Physician Global Assessment (PGA)) реакції на лікування відповідно до процедури множинних порівнянь через нестандартність даних, оцінених за шкалою PGA.

Основною змінною ефективності було поліпшення згинання ноги в гомілковостопному суглобі на тижні 4 після введення вищої дози ботулінічного токсину типу А. Додаткові кінцеві показники, такі як зменшення болю, використання засобів для знеболення та якість життя, не показали статистично значущих покращень.

За результатами відкритого дослідження за участю 345 пацієнтів, було визначено клінічну необхідність повторного лікування ботулінічним токсином типу А у дозі 1000 ОД або 1500 ОД.

Результати довгострокового дослідження підтвердили пролонгований ефект лікування спастичності при застосуванні повторних ін'єкцій. Поліпшення показників ефективності (MAS, PGA та TS) з тижня 4 лікування в подвійному сліпому режимі ботулінічним токсином типу А зберігалось при повторному введенні.

Спостерігалися поліпшення швидкості ходьби на 10 м (комфортна і максимальна, з взуттям чи без взуття), що збільшувалося з подальшими циклами лікування.

Жодних значних покращень щодо зниження болю за шкалою соціальної фобії SPIN, використання допоміжних засобів або якості життя не спостерігалося.

### Блефароспазм

Досліджувалися три дози лікарського засобу Диспорт® впродовж 1 циклу лікування в ході клінічного дослідження.

Ефективність вимірювалася через медіану різниці між значеннями процента нормальної активності (Percentage of Normal Activity (ПНА)) (виведеними зі шкали функціональних станів хворих із блефароспазмом) у кожній групі лікування та плацебо. Було очевидним дозозалежне покращення стану хворих на блефароспазм із підвищенням дози лікарського засобу Диспорт®; результати всіх лікувальних груп були вищими за плацебо.

Таблиця 4

| Різниця між медіаною змін у значеннях ПНА відносно вихідного рівня в активній групі та медіаною змін у значеннях ПНА відносно вихідного рівня в групі плацебо | Диспорт®<br>40 ОД<br>(N=30) | Диспорт®<br>80 ОД<br>(N=31) | Диспорт®<br>120 ОД<br>(N=31) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Візит   |                             |                             |                              |
| Тиждень 4   | 31,2%                       | 41,3%                       | 48,5%                        |
| Тиждень 8   | 36,0%                       | 48,3%                       | 55,0%                        |
| Тиждень 12  | 36,0%                       | 36,3%                       | 50%                          |
| Тиждень 16  | 10,5 % [a]                  | 24,2%                       | 31,3%                        |

[a] значення  $p > 0,001$

Для лікувальних груп, що отримували 40 ОД, 80 ОД і 120 ОД Диспорту®, медіани змін відносно вихідного рівня значень ПНА були статистично значно вищими порівняно з відповідними медіанами в групі плацебо на 4-й, 8-й і 12-й тижні.

Статистично значуща різниця порівняно з групою плацебо також спостерігалася у лікувальних групах, що отримували 80 ОД і 120 ОД Диспорту®, на 16-й тиждень, що вказує на більшу тривалість ефекту при дозах 80 ОД і 120 ОД.

Частота супутніх небажаних явищ, що виникли під час лікування (Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)), зокрема птозу, була вища у лікувальних групах, що отримували Диспорт®, ніж у лікувальній групі, що отримувала плацебо, та була дозозалежною, оскільки вища частота спостерігалася при вищих дозах Диспорту® (див. таблицю 5).

Таблиця 5

|                                   |          |                   |                             |                             |                              |
|-----------------------------------|----------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| TEAEs                             | Показник | Плацебо<br>(N=26) | Диспорт®<br>40 ОД<br>(N=31) | Диспорт®<br>80 ОД<br>(N=31) | Диспорт®<br>120 ОД<br>(N=31) |
| Пацієнти з супутніми TEAEs        | n (%)    | 3 (12)            | 19 (61)                     | 23 (74)                     | 26 (84)                      |
| Пацієнти з супутніми очними TEAEs | n (%)    | 3 (12)            | 16 (52)                     | 23 (74)                     | 26 (84)                      |

### Динамічна еквінусна деформація стопи внаслідок фокальної спастичності у дітей, хворих на церебральний параліч, віком від 2-х років

Було проведено подвійне плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження (дослідження Y-55-52120-141) за участю дітей із церебральним паралічем з динамічною еквінусною деформацією стопи внаслідок фокальної спастичності. Загалом 235 пацієнтів, що раніше проходили або не проходили лікування ботулінічним токсином типу А, за модифікованою шкалою Ешворта (MAS) з оцінкою 2 бали або більше отримували ботулінічний токсин типу А у дозі 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку або плацебо. 41% пацієнтів отримували лікування обох кінцівок, у зв'язку з чим ботулінічний токсин типу А вводився у дозі або 20 ОД/кг або 30 ОД/кг. Первинною точкою ефективності вважали зміни від базового рівня за MAS згиначів гомілковостопного суглоба на 4-му тижні. Вторинною точкою ефективності вважали зміни середньої оцінки за шкалою загальної оцінки лікарем (Physician Global Assessment (PGA)) реакції на лікування та за шкалою рівня досягнення мети (Goal Attainment Scaling (GAS)) на 4-му тижні. Після лікування пацієнти проходили спостереження мінімум впродовж 12 тижнів та максимум до 28 тижнів. Після завершення дослідження пацієнтам було запропоновано взяти участь в відкритому дослідженні (дослідження Y-55-52120-147).

### Зміни відносно вихідних значень згідно з MAS на 4 та 12 тижнях та згідно з PGA та GAS на 4 та 12 тижнях (популяція ІТТ)

Таблиця 6

| Показники  | Плацебо<br>(N=77) | Ботулінічний токсин типу А                            |   |
|--|-------------------|---|---|
|  |                   | 10 ОД/кг/при введенні в одну нижню кінцівку<br>(N=79) | 15 ОД/кг/при введенні в одну нижню кінцівку<br>(N=79) |
| НК середньої зміни відносно вихідних значень тонусу гомілковостопного суглоба згідно з MAS |                   |   |   |
| Тиждень 4  |                   |   |   |
| Тиждень 12   | -0,5              | -0,9**  | -1,0***   |

|  |      |         |         |
|--|------|---------|---------|
|  | -0,5 | -0,8*   | -1,0*** |
| НК середнього значення за PGA відповіді на лікування |      |         |         |
| Тиждень 4  | 0,7  | 1,5***  | 1,5***  |
| Тиждень 12   | 0,4  | 0,8*    | 1,0**   |
| НК середньої зміни відносно вихідних значень за GAS  |      |         |         |
| Тиждень 4  |      |         |         |
| Тиждень 12   | 46,2 | 51,5*** | 50,9**  |
|  | 45,6 | 52,5*** | 50,5*   |

\* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,003$ ; \*\*\*  $p \leq 0,0006$  порівняно з плацебо; НК – найменший квадрат

[a] GAS оцінює прогрес в досягненні цілей, що були обрані на базовому рівні з переліку 12 категорій. П'ять найпоширеніших цілей: покращення ходи (70,2%), покращення рівноваги (32,3%), зниження частоти падіння (31,1%), зниження частоти зчеплення (19,6%) та підвищення витривалості (17,0%).

Спостерігалися покращення спастичності гомілковостопного суглоба при оцінюванні за шкалою Тардье. Спостерігалися статистично значущі покращення ступеня спастичності (Y) порівняно з плацебо у групах лікування ботулінічним токсином типу А як у дозі 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку, так і у дозі 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку на 4 та 12 тижнях: кут клонусу ( $X_{v3}$ ) був значим для груп лікування ботулінічним токсином типу А у дозі 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку на 4 та 12 тижнях та груп лікування ботулінічним токсином типу А у дозі 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку на 12 тижні.

Обидві групи лікування ботулінічним токсином типу А, у дозах 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку та 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку, показали суттєве покращення в порівнянні з вихідним рівнем контрольної шкали (Observational Gait Scale (OGS)) на 4 тижні порівняно з плацебо, та частка пацієнтів з первинним контактом кінцівок, що відповідали на лікування було статистично вищою на тижні 4 та тижні 12.

За спеціальним модулем оцінки якості життя дітей з церебральним паралічем, який заповнювали батьки, спостерігалося статистично значуще поліпшення в порівнянні з вихідними даними стомлюваності на тиждень 12 у групі лікування ботулінічним токсином типу А у дозах 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку та 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку порівняно з плацебо. За іншими підрахунками, жодних статистично значущих покращень не спостерігалося.

Після завершення цього дослідження 216 пацієнтів увійшли у відкрите дослідження (Y-55-52120-147), де вони могли отримати повторне лікування відповідно до клінічної необхідності.

Лікарський засіб вводили як у дистальні (*m. gastrocnemius*, *m. soleus*, *m. tibialis posterior*), так і у проксимальні м'язи (*задні стегнові м'язи та стегнові аддуктори*), включаючи багаторівневі ін'єкції. За оцінками MAS, PGA та GAS, ефективність спостерігалася впродовж повторних сеансів лікування протягом періоду до 1 року.

**Помірні та виражені глабеллярні зморшки та латеральні періорбітальні зморшки**

Під час клінічного дослідження ботулінічного токсину типу А для лікування помірних та виражених глабелярних зморшок та латеральних періорбітальних зморшок понад 4500 пацієнтів було включено в різні клінічні дослідження та близько 3800 пацієнтів отримували ботулінічний токсин типу А.

### ***Глабелярні зморшки***

У клінічних дослідженнях загалом 2032 пацієнти з помірними та вираженими глабелярними зморшками отримували ботулінічний токсин типу А в рекомендованій дозі 50 ОД. З них 305 пацієнтів отримували ботулінічний токсин типу А в дозі 50 ОД у двох основних подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях фази III, та 1200 пацієнтів отримували ботулінічний токсин типу А в дозі 50 ОД повторно у довгостроковому відкритому дослідженні фази III. Решта пацієнтів були включені у допоміжні дослідження та дослідження доз.

Середній час початку відповіді на лікування становив від 2 до 3 днів після введення, причому максимальний ефект спостерігався на 30-й день. В обох основних плацебо-контрольованих дослідженнях фази III ін'єкції ботулінічного токсину типу А показали значне зменшення вираженості глабелярних зморшок на термін до 4 місяців. Ефект був значним після 5 місяців в одному з двох основних досліджень.

Через 30 днів після ін'єкції оцінка дослідників показала, що 90% (273 з 305) пацієнтів відповіли на лікування (не виявлено наявності або мало виражених глабелярних зморшок при максимальному насупленні) порівняно з 3% (4 з 153) пацієнтів, що отримували плацебо. Через 5 місяців після ін'єкції 17% (32 з 190) пацієнтів, які отримували ботулінічний токсин типу А, продемонстрували відповідь на лікування, порівняно з 1% (1 з 92) пацієнтів, які отримували плацебо впродовж дослідження.

Частка пацієнтів з максимальним насупленням, які відповіли на лікування через 30 днів за результатами самооцінки, склала 82% (25/1 з 305) у групі ботулінічного токсину типу А та 6% (9 з 153) пацієнтів у групі плацебо. Частка пацієнтів, які продемонстрували двократне покращення, при максимальному насупленні, становила 77% (79 з 103) за оцінкою дослідника в одному ключовому дослідженні фази III.

Перед лікуванням було оцінено підгрупу зі 177 пацієнтів із помірними або вираженими глабелярними зморшками в стані спокою. Оцінка дослідниками цієї популяції через 30 днів після лікування показала, що 71% (125 з 177) пацієнтів, які отримували лікування ботулінічним токсином типу А, відповіли на лікування порівняно з 10% (8 з 78) пацієнтів, які отримували плацебо.

Довгострокове відкрите дослідження з повторюваною дозою показало, що медіанний час до початку відповіді впродовж 3 днів підтримувалося впродовж повторюваних циклів введення. Частота відповіді на максимальному рівні, що визначається дослідником на 30-й день, підтримувалася впродовж повторюваних циклів (від 80 до 91% впродовж 5 циклів). Частота відповіді в стані спокою впродовж повторних циклів відповідає такій у дослідженнях з одноразовою дозою, причому від 56 до 74% пацієнтів, які отримували лікування з ботулінічним токсином типу А, за оцінкою дослідників, відповіли на лікування через 30 днів після лікування.

### ***Латеральні періорбітальні зморшки***

У клінічних подвійних сліпих дослідженнях 308 пацієнтів з помірними та вираженими латеральними періорбітальними зморшками при максимальній посмішці, отримували рекомендовану дозу 30 ОД в кожную сторону. При цьому 252 пацієнти були включені у подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази III та 56 пацієнтів – у подвійне сліпе дослідження фази II.

У дослідженні фази III ін'єкції ботулінічного токсину типу А значно зменшили вираженість латеральних періорбітальних зморшок в порівнянні з плацебо ( $p \leq 0,001$ ) на 4, 8 та 12 тижнях (оцінювались дослідниками при максимальній посмішці). Спостерігалися статистично значуще покращення при оцінюванні проявів латеральних періорбітальних зморшок при лікуванні



ботулінічним токсином типу А порівняно з плацебо ( $p \leq 0,010$ ) на користь ботулінічного токсину типу А на 4, 8 та 12 тижнях.

Первинна кінцева точка оцінки ефективності була на 4 тижні після ін'єкції: оцінка дослідників показала, що 47,2% (119 з 252) пацієнтів відповіли на лікування (не виявлено навіть незначних латеральних періорбітальних зморшок при максимальній усмішці), в порівнянні з 7,2% (6 з 83) пацієнтів, які отримали плацебо.

При ретроспективному аналізі 75% пацієнтів (189 з 252), які отримували лікування ботулінічним токсином типу А, мали покращення щонайменше на 1 пункт при максимальній посмішці через 4 тижні після введення порівняно з 19% (16 з 83) пацієнтів, які отримували плацебо.

У відкритому дослідженні фази III прийняли участь 315 пацієнтів, яким одночасно лікували як латеральні періорбітальні зморшки, так і глабеллярні зморшки. Пацієнтам, яких лікували ботулінічним токсином типу А у подвійному плацебо-контрольованому дослідженні фази III, проводили у середньому 3 введення при латеральних періорбітальних зморшках. Медіана інтервалу між ін'єкціями при латеральних періорбітальних зморшках, що визначалася за протоколом, становила від 85 до 108 днів. Результати показали, що ефективність підтримується при повторних введеннях впродовж одного року. Частка пацієнтів, задоволених лікуванням на 4, 16 та 52 тижнях лікування, свідчить про те, що 165 з 252 пацієнтів (65,5%) були дуже задоволені або задоволені зовнішнім виглядом після лікування ботулінічним токсином типу А.

На 16-му тижні, після 4 тижня повторного введення ботулінічного токсину типу А у групі рандомізованих пацієнтів або первинного введення у рандомізованих пацієнтів з групи плацебо, частка задовільних пацієнтів становила 233 з 262 (89,0%). На 52-му тижні, коли у суб'єктів могло бути до п'яти циклів лікування ботулінічним токсином типу А, причому один з них був на 48 тижні, частка дуже задоволених лікуванням пацієнтів становила 255 з 288 (84,7%). У жодного з пацієнтів не були виявлені нейтралізуючі антитіла після повторного лікування ботулінічним токсином типу А впродовж 1 року.

### ***Гіпергідроз пахвових западин***

Ефективність та безпеку Диспорту® при лікуванні гіпергідрозу пахвових западин оцінювали у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні за участю 152 дорослих з гіпергідрозом пахвових западин, симптоми якого тривали понад рік і для яких стандартна терапія виявилася неефективною. Пацієнтам вводили 200 ОД Диспорту® в одну пахвову западину, а в іншу – плацебо. Через 2 тижні пацієнти отримали 100 ОД Диспорту® в пахвову западину, в яку раніше вводили плацебо.

У первинній кінцевій точці, тобто через два тижні після лікування Диспортом®, ефективність вимірювали як PCF (функція пропорційної зміни пітливості за гравіметричним аналізом, мг/хв) відносно вихідного рівня. Результати представлені у таблиці 7.

Таблиця 7

| PCF пітливості через 2 тижні після ін'єкції | Диспорт®<br>200 ОД<br>(N=152) | Диспорт®<br>100 ОД<br>(N=151) | Плацебо<br>(N=152)         |
|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Середнє зменшення (SD)                      | -0,814 (0,239) <sup>##</sup>  | -0,769 (0,257)                | -0,051 (0,546)             |
| % зменшення                                 | 81,4                          | 76,9                          | 5,1                        |
| Медіана зменшення<br>[діапазон значень]     | -0,900<br>[-1,000; 0,545]     | -0,845<br>[-1,000; 0,835]     | -0,1 10<br>[-0,917; 3,079] |

PCF – функція пропорційної зміни; SD – стандартне відхилення; од. – одиниць; vs – порівняно з.

\* Двобічний t-критерій Диспорт® 200 ОД vs плацебо:  $p < 0,0001$ .

# Двобічний t-критерій Диспорт® 200 ОД vs Диспорт® 100 ОД:  $p = 0,0416$ .

У цьому самому дослідженні показник абсолютної пітливості було визначено як другорядну кінцеву точку: при застосуванні Диспорту® в дозі 200 ОД показник абсолютної пітливості знизився з  $165 \pm 112$  мг/хв до  $24 \pm 27$  мг/хв через 2 тижні після ін'єкції, а 86,2% пацієнтів досягли показника абсолютної пітливості на рівні менше

50 мг/хв. При застосуванні Диспорту® в дозі 100 ОД показник абсолютної пітливості знизився зі  $143 \pm 111$  мг/хв до  $31 \pm 48$  мг/хв через 2 тижні після ін'єкції, і 83,4% пацієнтів досягли показника абсолютної пітливості на рівні менше 50 мг/хв. У групі плацебо показник абсолютної пітливості знизився зі  $173 \pm 131$  мг/хв до  $143 \pm 111$  мг/хв через 2 тижні після ін'єкції, при цьому показник абсолютної пітливості менше 50 мг/хв спостерігали у 3,9% пацієнтів.

Ефективність спостерігалася протягом 48 тижнів. Наступні ін'єкції, проведені під час відкритого дослідження подальшого спостереження, показали аналогічне зменшення пітливості, хоча існують певні дані про те, що ефект лікування може тривати довше з наступними циклами лікування.

#### *Фармакокінетика.*

Дослідження фармакокінетики ботулінічного токсину на тваринах проблематичне у зв'язку з його високою токсичністю, низькими дозами, що застосовуються, великою молекулярною масою сполуки і труднощами в нанесенні радіоактивної мітки, щоб викликати достатню питому активність токсину. Дослідження з використанням токсину з радіоактивною міткою  $I^{125}$  виявили, що зв'язування з рецептором є специфічним і насичуваним, а висока щільність рецепторів токсину сприяє підвищенню токсичності.

Доза і час затримки реакції в ході дослідження на тваринах виявили, що при застосуванні низьких доз час затримки реакції становив 2 – 3 дні з піком ефекту через 5 – 6 днів після ін'єкції. Тривалість дії, що визначалась змінами фокусу очей і м'язовим паралічем, коливалась між 2 тижнями і 8 місяцями.

Аналогічні результати, пов'язані зі зв'язуванням, інтерналізацією і змінами в нервово-м'язовому синапсі, спостерігаються у людей.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Диспорт® призначений для симптоматичного лікування фокальної спастичності:

- верхніх кінцівок у дорослих;
- нижніх кінцівок у дорослих з ураженням гомілковостопного суглоба після перенесеного інсульту або травматичного ушкодження головного мозку;
- динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від 2 років з церебральним паралічем в спеціалізованих лікувальних закладах.

Диспорт® призначений для симптоматичного лікування у дорослих:

- спастичної кривошиї;
- блефароспазму;
- геміфаціального спазму;

- первинного гіпергідрозу пахвових западин тяжкого ступеня, який не відповідає на застосування топічних антиперспірантних та антигідротичних засобів.

Диспорт® призначений для тимчасового покращення помірної або вираженої форми:

- глабелярних зморшок (вертикальних зморшок між бровами) при максимальному насуپленні та/або

- латеральних періорбітальних зморшок («гусячі лапки») при максимальній посмішці у дорослих віком до 65 років, коли різка вираженість цих зморшок чинить сильний психологічний вплив на пацієнта.

### ***Протипоказання.***

Диспорт® протипоказаний:

- у разі відомої гіперчутливості до діючої речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу;

- за наявності інфекції у місцях введення лікарського засобу;

- за наявності тяжкої міастенії, синдрому Ламберта – Ітона або бічного аміотрофічного склерозу.

### ***Особливі заходи безпеки.***

*Особливі застережні заходи при зберіганні.*

Лікарський засіб необхідно зберігати при температурі від 2 до 8 °С у медичному закладі, де проводяться ін'єкції. Лікарський засіб не повинен зберігатися у пацієнта.

*Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом та відходами.*

Одразу ж після проведення ін'єкції всі залишки лікарського засобу Диспорт®, що можуть знаходитися у флаконі або шприці, слід інактивувати розведеним розчином натрію гіпохлориту (що містить 1% активного хлору).

Пролитий Диспорт® необхідно зібрати за допомогою адсорбуючої серветки, змоченої розведеним розчином натрію гіпохлориту.

Будь-які рештки невикористаного лікарського засобу або допоміжні матеріали, що знаходились в контакті з лікарським засобом потрібно утилізувати відповідно до стандартів лікарняної практики.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дія ботулінічного токсину може посилюватися при застосуванні одночасно з лікарськими засобами, що впливають на нервово-м'язову функцію (такими як аміноглікозиди, курареподібні недеполяризуючі інгібітори, міорелаксанти). Такі лікарські засоби слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які проходять лікування ботулінічним токсином через потенційний ризик виникнення небажаних ефектів.

### ***Особливості застосування.***

Повідомлялося про побічні реакції (дивіться розділ «Побічні реакції»), асоційовані з поширенням дії Диспорту® далі від місця введення, що викликали дисфагію, пневмонію та/або

значне виснаження, що дуже рідко призводило до смерті. У пацієнтів, які отримують терапевтичні дози лікарського засобу, може виникнути виражена слабкість м'язів. Ризик виникнення таких побічних реакцій може бути знижений за рахунок застосування мінімальної ефективної дози та при дотриманні рекомендованих доз.

Диспорт® слід застосовувати з обережністю та під ретельним медичним наглядом пацієнтам із субклінічними та клінічними проявами порушення нервово-м'язової передачі (наприклад з тяжкою міастенією). Такі пацієнти можуть мати підвищену чутливість до лікарських засобів типу Диспорт®, що можуть викликати виражену м'язову слабкість при введенні терапевтичних доз. Пацієнти з супутніми неврологічними порушеннями належать до групи підвищеного ризику щодо виникнення цієї побічної реакції.

Дорослих пацієнтів, особливо літніх людей, зі спастичністю нижніх кінцівок слід лікувати ботулінічним токсином типу А із особливою обережністю, оскільки існує підвищений ризик падіння.

У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів зі спастичністю нижніх кінцівок, у 6,3% пацієнтів спостерігалися випадки падіння при застосуванні ботулінічного токсину типу А в порівнянні з 3,7% у групи плацебо.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки після лікування ботулінічним токсином типу А або В, деколи у зв'язку з дисфагією, пневмопатією (включаючи задишку, дихальну недостатність, зупинку дихання тощо) та/або значною астеною у пацієнтів. Ризик цих побічних реакцій підвищений у пацієнтів з розладами, які призводять до порушень нервово-м'язової передачі, труднощів при ковтанні або диханні. Застосовувати лікарський засіб таким пацієнтам слід під наглядом спеціаліста і лише у разі, коли очікувана користь від лікування перевищує ризик.

Пацієнтів, у яких раніше виникали труднощі при ковтанні та диханні, слід лікувати Диспортом® з особливою обережністю, оскільки порушення ковтання чи дихання можуть ускладнюватися за рахунок поширення дії токсину на відповідні м'язи. В рідких випадках виникала аспірація, що є ризиком при лікуванні пацієнтів з хронічними порушеннями діяльності органів дихання.

Не можна перевищувати рекомендовані дози і частоту застосування Диспорту® (дивіться розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтів та їх опікунів необхідно попередити про необхідність негайного звернення по медичну допомогу у разі виникнення труднощів при ковтанні, порушень мовлення або діяльності органів дихання.

Дітям зі спастичністю, пов'язаною з церебральним паралічем, Диспорт® можна застосовувати лише з 2-х років.

Диспорт® не слід застосовувати пацієнтам, у яких розвинулася стійка контрактура.

Як і у разі внутрішньом'язових ін'єкцій, пацієнтам із подовженим часом кровотечі, інфекцією чи запаленням у пропонованому місці ін'єкції Диспорт® слід застосовувати лише за умови нагальної потреби.

Диспорт® слід застосовувати для лікування лише одного пацієнта під час однієї процедури. Особливих запобіжних заходів слід вживати при приготуванні та введенні лікарського засобу (дивіться розділ «Спосіб застосування та дози»), при інактивації та утилізації невикористаного приготованого розчину (дивіться розділ «Особливі заходи безпеки»).

Повідомлялося про рідкісні випадки утворення антитіл до Диспорту® у пацієнтів, що проходили лікування цим лікарським засобом. Нейтралізуючі антитіла можна виявити клінічно при значному погіршенні стану в результаті лікування та/або за потреби постійного збільшення доз.

При лікуванні глабелярних зморшок важливо дослідити анатомію обличчя пацієнта перед застосуванням лікарського засобу. Необхідно звернути увагу на асиметрію обличчя, птоз, надмірний дерматохалазис, рубцювання та будь-які зміни внаслідок попередніх хірургічних втручань. Слід проявити обережність, якщо цільовий м'яз демонструє надмірну слабкість або атрофію.

Ін'єкції пацієнтам, у яких раніше спостерігалися алергічні реакції на лікарські засоби, що містять ботулінічний токсин типу А, слід робити лише після ретельного розгляду цього питання.

Слід зважити ризик виникнення алергічної реакції порівняно з користю від лікування.

*Застосування в період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

Дані щодо застосування цього лікарського засобу вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність при застосуванні високих доз, що чинять токсичну дію на материнський організм.

Диспорт® можна застосовувати під час вагітності тільки у разі, якщо його користь переважає будь-який потенційний ризик для плода. Лікарський засіб слід обережно призначати вагітним жінкам.

### Годування груддю

Невідомо, чи виділяється комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін в грудне молоко. Виділення комплексу ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін в грудне молоко не досліджувалось на тваринах.

Не рекомендовано застосувати комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін у період годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Існує потенційний ризик виникнення м'язової слабкості або порушень зору, які можуть тимчасово обмежувати здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

*Одиниці Диспорту® є специфічними саме для цього лікарського засобу та не можуть порівнюватися з іншими лікарськими засобами, що містять ботулінічний токсин.*

Підготовка до введення. Лікування Диспортом® можуть проводити лише спеціалісти, що пройшли відповідну підготовку.

Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу, утилізації дивіться у розділі «Особливі заходи безпеки».

Відкриту центральну частину гумової пробки флакона потрібно обробити спиртом безпосередньо перед проколом. Слід використовувати стерильну голку розміром 23 або 25. Кожен флакон призначений лише для одноразового застосування.

Для кожного показання для застосування необхідні концентрації є специфічними.

Таблиця 8

| Отримана концентрація<br>(ОД/мл) | Об'єм розчинника* (мл) на флакон, що містить 300 ОД |
|----------------------------------|---|
| 500                              | 0,6 мл  |
| 200                              | 1,5 мл  |
| 100                              | 3 мл  |

\* 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій (без консервантів)

Симптоматичне лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих

Дозування

Дозування впродовж початкового та подальших сеансів лікування має бути адаптовано для конкретного пацієнта з урахуванням розміру, кількості та розташування залучених м'язів, ступеня тяжкості спастичності, наявності місцевої м'язової слабкості, реакції пацієнта на попереднє лікування та/або побічних реакцій при застосуванні Диспорту® в анамнезі.

Під час клінічних досліджень дози 500 ОД і 1000 ОД були розподілені поміж обраними м'язами в ході окремого сеансу лікування, як показано нижче.

Загалом у кожне окреме місце ін'єкції слід вводити не більш ніж 1 мл лікарського засобу.

Таблиця 9

| М'язи, в які здійснюється ін'єкція          | Рекомендована доза Диспорту® |
|---|------------------------------|
| <i>Flexor carpi radialis (FCR)</i>          | 100-200 ОД                   |
| <i>Flexor carpi ulnaris (FCU)</i>           | 100-200 ОД                   |
| <i>Flexor digitorum profundus (FDP)</i>     | 100-200 ОД                   |
| <i>Flexor digitorum superficialis (FDS)</i> | 100-200 ОД                   |
| <i>Flexor Pollicis Longus</i>               | 100-200 ОД                   |
| <i>Adductor Pollicis</i>                    | 25-50 ОД                     |
| <i>Brachialis</i>                           | 200-400 ОД                   |
| <i>Brachioradialis</i>                      | 100-200 ОД                   |
| <i>Biceps brachii (BB)</i>                  | 200-400 ОД                   |
| <i>Pronator Teres</i>                       | 100-200 ОД                   |
| <i>Triceps Brachii (довга голівка)</i>      | 150-300 ОД                   |
| <i>Pectoralis Major</i>                     | 150-300 ОД                   |
| <i>Subscapularis</i>                        | 150-300 ОД                   |
| <i>Latissimus Dorsi</i>                     | 150-300 ОД                   |

Незважаючи на те, що безпосереднє місце ін'єкції може бути визначене за допомогою пальпації, для виявлення місць ін'єкції рекомендується застосування методів для скерування ін'єкції, наприклад електроміографії, електростимуляції або ультразвуку.

Клінічне покращення може очікуватися через тиждень після ін'єкції та тривати до 20 тижнів. Ін'єкції можна повторювати приблизно 1 раз на 12 – 16 тижнів, або за потреби для підтримання ефекту, але не частіше ніж 1 раз на 12 тижнів. Ступінь і картина м'язової спастичності на момент повторної ін'єкції можуть потребувати зміни дози Диспорту® та м'язів, у які здійснюється ін'єкція.

### **Спастичність нижніх кінцівок з ураженням гомілковостопного суглоба**

#### Дозування

Під час клінічних досліджень дози від 1000 ОД до 1500 ОД розподілялися між окремими м'язами. Точне дозування і кількість місць для ін'єкцій слід підбирати для кожного пацієнта індивідуально, залежно від розміру, кількості і розташування залучених у патологічний процес м'язів, тяжкості спастичності і наявності слабкості у м'язі та реакції пацієнта на попереднє лікування. Однак загальна доза не повинна перевищувати 1500 ОД.

Загалом у кожне окреме місце ін'єкції слід вводити не більш ніж 1 мл розчину.

Таблиця 10

| <b>М'язи</b>                          | <b>Рекомендована доза Диспорт® (ОД)</b> | <b>Кількість місць для ін'єкцій в одному м'язі</b> |
|---------------------------------------|---|--|
| <b><i>Первинний цільовий м'яз</i></b> |   |  |
| <i>Soleus</i>                         | 300 – 550 ОД                            | 2 – 4  |
| <b><i>Gastrocnemius:</i></b>          |   |  |
| Медіальна голівка                     | 100 – 450 ОД                            | 1 – 3  |
| Латеральна голівка                    | 100 – 450 ОД                            | 1 – 3  |
| <b><i>Дистальні м'язи</i></b>         |   |  |
| <i>Tibialis posterior</i>             | 100 – 250 ОД                            | 1 – 3  |
| <i>Flexor digitorum longus</i>        | 50 – 200 ОД                             | 1 – 2  |
| <i>Flexor digitorum brevis</i>        | 50 – 200 ОД                             | 1 – 2  |
| <i>Flexor hallucis longus</i>         | 50 – 200 ОД                             | 1 – 2  |
| <i>Flexor hallucis brevis</i>         | 50 – 100 ОД                             | 1 – 2  |

*Під час повторної ін'єкції може виникнути необхідність змінити дозу Диспорту® залежно від ступеня та картини спастичності м'язів, що підлягають ін'єкції.*

Незважаючи на те, що безпосереднє місце ін'єкції можна визначити за допомогою пальпації, для виявлення місць ін'єкції рекомендується застосування методів для скерування ін'єкції, наприклад електроміографії, електростимуляції або ультразвуку.

Повторне лікування Диспортом®, як правило, можна проводити не частіше ніж через кожні 12 – 16 тижнів або за потреби, відповідно до повернення клінічних симптомів, але не раніше, ніж через 12 тижнів після попередньої ін'єкції.

#### ***Верхні та нижні кінцівки***

У разі необхідності лікування верхньої та нижньої кінцівок протягом одного сеансу терапії, дозу Диспорту®, що вводиться в кожен кінцівку, потрібно визначати для кожного пацієнта

індивідуально, однак загальна доза не повинна перевищувати 1500 ОД.

*Діти.* Безпеку і ефективність застосування Диспорту® дітям для лікування спастичності верхніх кінцівок не вивчали.

*Пацієнти літнього віку (≥ 65 років).* Клінічний досвід не виявив відмінностей у реакції пацієнтів літнього віку та дорослих пацієнтів молодшого віку. Однак слід здійснювати нагляд за пацієнтами літнього віку для оцінювання їхньої переносимості Диспорту® з огляду на більшу частоту супутніх захворювань і лікування іншими лікарськими засобами.

#### Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування фокальної спастичності верхніх та нижніх кінцівок у дорослих Диспорт® (300 ОД) відновлюють за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду для отримання розчину, що містить 100 ОД на 1 мл, 200 ОД на 1 мл або 500 ОД на 1 мл Диспорту® (див. таблицю 8). Диспорт® вводять шляхом внутрішньом'язової ін'єкції у м'язи, зазначені вище.

#### Динамічна еквінусна деформація стопи, спричинена фокальною спастичністю

##### Дозування

Дозування впродовж початкового та подальших сеансів лікування має бути адаптовано для конкретної особи з урахуванням розміру, кількості та розташування залучених м'язів, ступеня тяжкості спастичності, наявності місцевої м'язової слабкості, реакції пацієнта на попереднє лікування та/або побічних реакцій при застосуванні Диспорту® в анамнезі. Слід розглянути можливість зниження початкової дози.

Максимальна доза Диспорту® не повинна перевищувати 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку або 30 ОД/кг при введенні в обидві нижні кінцівки. Загальна доза Диспорту® не повинна перевищувати 30 ОД/кг або 1000 ОД, залежно від того, яка з цих величин є меншою. Дозу, що вводять, слід розділити між ураженими спастичними м'язами нижніх кінцівок. Дозу потрібно вводити більш ніж в 1 місце будь-якого окремого м'яза, коли це можливо.

Загалом у кожне окреме місце ін'єкції потрібно вводити не більш ніж 0,5 мл Диспорту®. Рекомендовані дози наведено у таблиці 11.

Таблиця 11

| <b>М'язи</b>              | <b>Рекомендована доза Диспорту® при введенні в один м'яз однієї ноги</b> | <b>Кількість місць для ін'єкцій в один м'яз</b> |
|---------------------------|--|---|
| <i>Gastrocnemius</i>      | Від 5 до 15 ОД/кг  | До 4  |
| <i>Soleus</i>             | Від 4 до 6 ОД/кг   | До 2  |
| <i>Tibialis posterior</i> | Від 3 до 5 ОД/кг   | До 2  |
| Загальна доза             | До 15 ОД/кг  |   |

Незважаючи на те, що безпосереднє місце ін'єкції може бути визначене за допомогою пальпації, для виявлення місць ін'єкції рекомендується застосування методів для скерування ін'єкції, наприклад, електроміографії, електростимуляції або ультразвуку.

Повторне лікування Диспортом® слід призначати у разі зменшення ефекту попередньої ін'єкції, але не частіше ніж 1 раз на 12 тижнів. У клінічному дослідженні більшість пацієнтів



відчували відсутність ефекту у період від 16 до 22 тижнів. Однак у деяких пацієнтів була більш тривала реакція до 28 тижнів. Доза повторної ін'єкції Диспорту® залежить від ступеня та структури м'язової спастичності.

Клінічне поліпшення можна очікувати протягом 2 тижнів після ін'єкції

### Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування спастичності у дітей з церебральним паралічем Диспорт® (300 ОД) відновлюють за допомогою 0,9% розчину натрію хлориду для отримання розчину для внутрішньом'язового введення, як описано вище (див. також таблицю 8).

### Спастична кривошия

#### Дозування

Дози лікарського засобу, рекомендовані для лікування кривошії, застосовують дорослим незалежно від віку за умови, що маса тіла пацієнтів у нормі, а м'язи ший розвинені задовільно. Дозу лікарського засобу можна зменшити у разі суттєвого зниження маси тіла пацієнта або для пацієнтів літнього віку зі зниженою масою м'язів тіла.

Початкова рекомендована доза для лікування спастичної кривошії становить 500 ОД для одного пацієнта, яку вводять частинами у 2 чи 3 найактивніших м'язи ший.

- Для лікування ротаційної кривошії (rotational torticollis) 500 ОД вводять таким чином: 350 ОД вводять у ремінний м'яз голови (m. splenius capitis) іпсилатерально до напрямку обертів підборіддя/голови і 150 ОД – у груднино-ключично-соскоподібний м'яз (m. sternocleidomastoideus), контралатерально до напрямку обертів.
- При боковій кривошії (laterocollis) 500 ОД вводять таким чином: 350 ОД вводять іпсилатерально в ремінний м'яз голови (m. splenius capitis) і 150 ОД – іпсилатерально в груднино-ключично-соскоподібний м'яз (sternocleidomastoideus).

У випадках, пов'язаних із підняттям плеча, іпсилатеральний трапецієподібний м'яз (m. trapezius) або м'яз, що підіймає лопатку (m. levator scapulae), можуть також потребувати лікування за наявності видимої гіпертрофії м'язів або за результатами електроміографічного (ЕМГ) дослідження. Якщо лікарський засіб потрібно вводити у 3 м'язи, 500 ОД розподіляються таким чином: 300 ОД вводять у ремінний м'яз голови (m. splenius capitis), 100 ОД – у груднино-ключично-соскоподібний м'яз (m. sternomastoid) і 100 ОД – у третій м'яз.

- При задній кривошії (retrocollis) доза 500 ОД розподіляється таким чином: по 250 ОД вводять у кожний ремінний м'яз голови (m. splenius capitis). Двосторонні ін'єкції в ремінні м'язи можуть підвищити ризик виникнення слабкості м'язів ший.

- Лікування інших форм кривошії безпосередньо пов'язане зі знаннями спеціаліста і даними ЕМГ, що допомагають виявити і лікувати найактивніші м'язи. ЕМГ слід використовувати для діагностики всіх складних форм кривошії, у разі повторних введень після невдалих ін'єкцій у неускладнених випадках і у разі введення препарату у глибокі м'язи чи пацієнтам з надмірною масою тіла, шийні м'язи яких не виявляються при пальпації. При наступних введеннях дози лікарського засобу можна відкорегувати залежно від клінічного ефекту та з урахуванням побічної дії.

Рекомендовано застосовувати дози в межах від 250 ОД до 1000 ОД, хоча вищі дози можуть підвищити кількість побічних реакцій, зокрема спричинити появу дисфагії.

Максимальна доза не повинна перевищувати 1000 ОД.

Поява клінічного ефекту від лікування кривошії очікується впродовж 1 тижня після ін'єкції. Ін'єкції можна повторювати приблизно 1 раз на 16 тижнів або за потреби для підтримання ефекту, але не частіше ніж 1 раз на 12 тижнів.

*Діти.* Безпеку і ефективність застосування Диспорту® дітям для лікування спастичної кривошії не вивчали.

### Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування спастичної кривошії у флакон, що містить Диспорт® (300 ОД) вводять 0,6 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для того, щоб отримати розчин з концентрацією 500 ОД Диспорту® у 1 мл (див. таблицю 8).

Диспорт® вводять внутрішньом'язово за схемою, наведеною вище.

### Блефароспазм і геміфаціальний спазм

#### Дозування

У ході клінічного дослідження щодо визначення оптимальної дози Диспорту® для лікування доброякісного есенціального блефароспазму встановлено значну ефективність дози 40 ОД на кожне око. При застосуванні дози 80 ОД і 120 ОД на око ефект був більш тривалим. Проте частота місцевих побічних реакцій, зокрема птозу, була залежною від дози.

Для лікування блефароспазму і геміфаціального спазму максимальна доза не повинна перевищувати 120 ОД на кожне око.

Ін'єкцію 10 ОД (0,05 мл) медіально та 10 ОД (0,05 мл) латерально слід робити у з'єднання між пресептальною та орбітальною частинами у верхні (3 і 4) і нижні точки (5 і 6) кругових м'язів кожного ока (див. рисунок). Для зниження ризику птозу слід уникати ін'єкцій поряд з м'язом, що підіймає верхню повіку (m. levator palpebrae superioris).

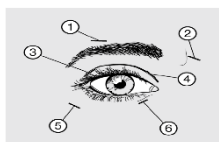


Рис. 1

Для ін'єкцій у верхню повіку голку слід спрямовувати убік від центру, щоб уникнути потрапляння в м'яз, що підіймає повіку. Вище наведено рисунок, що допомагає встановити місця для ін'єкцій. Полегшення симптомів слід очікувати впродовж 2-4 днів, максимальний ефект – впродовж 2 тижнів.

Ін'єкції слід повторювати приблизно 1 раз на 12 тижнів або за потреби для запобігання повторному виникненню симптомів, але не раніше ніж через 12 тижнів.

При повторному застосуванні лікарського засобу, якщо ефект початкового лікування незначний, дозу на кожне око слід підвищити до 60 ОД: по 10 ОД (0,05 мл) медіально і по 20 ОД (0,1 мл) латерально – або до 80 ОД: по 20 ОД (0,1 мл) медіально і по 20 ОД (0,1 мл) латерально – або до 120 ОД: по 20 ОД (0,1 мл) медіально і по 40 ОД (0,2 мл) латерально зверху і знизу кожного ока за схемою, описаною вище. Можна також проводити додаткові ін'єкції у лобний м'яз над бровою (1 і 2, рисунок), якщо спазми в цих місцях викликають погіршення зору.

При однобічному блефароспазмі ін'єкції повинні обмежуватись ділянкою ураженого ока. Пацієнтів з геміфаціальним спазмом слід лікувати у такий самий спосіб, що і пацієнтів з однобічним блефароспазмом. Рекомендовані дози застосовуються для дорослих незалежно від віку, включаючи пацієнтів літнього віку.

*Діти.* Безпеку і ефективність застосування Диспорту® дітям для лікування блефароспазму і геміфаціального спазму не вивчали.

#### Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування блефароспазму і геміфаціального спазму у флакон, що містить Диспорт® (300 ОД) вводять 1,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для того, щоб отримати розчин з концентрацією 200 ОД Диспорту® у 1 мл (див. таблицю 8).

Диспорт® вводять підшкірно медіально і латерально у з'єднання між пресептальною та орбітальною частинами у верхні і нижні точки кругових м'язів очей, як описано вище.

#### Гіпергідроз пахвових западин

##### Дозування

Рекомендована початкова доза становить 100 ОД на кожную пахвову западину. Якщо бажаного ефекту не було досягнуто, доза подальших ін'єкцій може становити до 200 ОД на пахвову западину. Місце ін'єкції визначають заздалегідь за допомогою йодо-крохмального тесту. Обидві пахвові западини слід очистити та продезінфікувати. Потім проводять внутрішньошкірні ін'єкції в десять точок по 10 ОД у кожную, тобто 100 ОД у кожную пахвову западину. Максимальний ефект спостерігається на 2-му тижні після ін'єкції. Зазвичай рекомендована доза забезпечує адекватне пригнічення потовиділення, яке триває приблизно 48 тижнів. Час наступного введення лікарського засобу визначають для кожного пацієнта індивідуально, згідно з клінічною необхідністю. Інтервал між ін'єкціями має становити щонайменше 12 тижнів. Деякі дані свідчать про наявність кумулятивного ефекту багатократних доз, отже, часові рамки застосування лікарського засобу слід визначати на індивідуальній основі.

*Діти.* Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу Диспорт® для лікування гіпергідрозу пахвових западин у дітей не вивчали.

#### Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування гіпергідрозу пахвових западин у флакон, що містить Диспорт® (300 ОД), вводять 1,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для того, щоб отримати розчин з концентрацією 200 ОД Диспорту® у 1 мл. Для лікування гіпергідрозу пахвових западин Диспорт® (300 ОД) вводиться внутрішньошкірно, як описано вище.

#### Помірні та виражені глабелярні зморшки та/або латеральні періорбітальні зморшки

##### Дозування

Інтервал між введенням лікарського засобу залежить від індивідуальної реакції пацієнта на повторне введення. Повторні ін'єкції ботулінічного токсину типу А не слід проводити частіше,

ніж кожні 3 місяці.

Очистіть шкіру від будь-якого макіяжу і продезінфікуйте шкіру місцевим антисептиком.

Внутрішньом'язові ін'єкції слід робити під прямим кутом до шкіри, використовуючи стерильну голку розміром 29-30.

Рекомендовані точки ін'єкції при глабелярних та латеральних періорбітальних зморшках описано нижче.

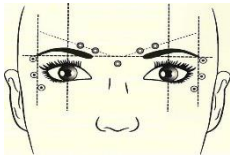


Рис.2

- Точки ін'єкції при глабелярних зморшках
- Точки ін'єкції при латеральних періорбітальних зморшках

### Глабелярні зморшки

#### Дозування

Рекомендована доза становить 50 ОД (0,25 мл приготованого розчину) Диспорту<sup>®</sup>, що розподіляються між 5 місцями ін'єкції; по 10 ОД (0,05 мл приготованого розчину) вводиться внутрішньом'язово в кожне з 5 місць: 2 ін'єкції у кожен м'яз, що зморщує брову (*m. corrugator*), та одну – у м'яз гордіїв (*m. procerus*) поруч із носолобним кутом, як показано на рис.3.

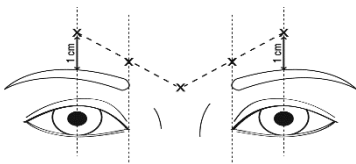


Рис.3

Анатомічні орієнтири легше визначити при огляді і пальпації, якщо пацієнт максимально насупить брови. Перед ін'єкцією притисніть великим або вказівним пальцем точку під валиком очної ямки, щоб запобігти крововиливу в цій ділянці.

Голку під час ін'єкції слід спрямовувати вгору і медіально. Для запобігання птозу слід уникати ін'єкцій поруч з м'язом, що підіймає верхню повіку, особливо в пацієнтів зі складнішими випадками бровно-депресорних синдромів (*m. depressor supercilii*). Ін'єкції в м'яз, що насплює брову (*m. corrugator supercilii*), слід робити в центральну частину м'яза, принаймні на 1 см вище валика очної ямки.

Клінічні дослідження продемонстрували, що ефект від лікування триває до 4 місяців після ін'єкції. В деяких пацієнтів ефект спостерігався до 5 місяців (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### Латеральні періорбітальні зморшки

Рекомендована доза становить 30 ОД (60 ОД при введенні з обох боків, 0,30 мл відновленого розчину) ботулінічного токсину типу А і вводиться внутрішньом'язово в кожну з 3 точок: по 10 ОД (0,05 мл відновленого розчину) внутрішньом'язово в кожну з точок.

Голку під час ін'єкції слід спрямовувати під кутом 20 – 30° до поверхні шкіри. Всі ін'єкції слід робити в зовнішню частину кругового м'язу ока (*m. orbicularis oculi*) і досить далеко від

кісткового краю очної ямки (приблизно 1 – 2 см), як показано на рис.2.

Анатомічні орієнтири легше визначити при огляді і пальпації, якщо пацієнт максимально посміхнеться. Для запобігання виникненню асиметричної посмішки слід уникати ін'єкцій в великий і малий скулові м'язи (*m. zygomaticus major* and *m. zygomaticus minor*).

#### Загальна інформація

Якщо лікування виявилось неефективним або якщо ефект слабшав при повторних ін'єкціях, слід застосувати альтернативні способи лікування. За відсутності ефекту після першого введення препарату можна вжити таких заходів:

- аналіз причин неефективності, наприклад, ін'єкції не в ті м'язи, неправильна техніка ін'єкції, утворення антитіл, що нейтралізують токсини;
- перегляд необхідності лікування ботулінічним токсином типу А.

Клінічні дослідження виявили, що ефект від лікування глабеллярних зморшок триває до 24 місяців після ін'єкції та до 8 повторюваних циклів лікування, а при латеральних періорбітальних зморшках спостерігається – до 12 місяців і до 5 повторюваних циклів лікування.

*Діти.* Безпеку та ефективність застосування ботулінічного токсину типу А для лікування помірних та виражених глабеллярних зморшок або латеральних періорбітальних зморшок у осіб віком до 18 років не вивчали.

#### Спосіб застосування

Для лікування помірних та виражених глабеллярних та латеральних періорбітальних зморшок Диспорт® (300 ОД) відновлюють за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду для отримання розчину, що містить 200 ОД Диспорту® у 1 мл (див. таблицю 8).

Диспорт® вводять шляхом внутрішньом'язової ін'єкції як описано вище.

#### *Діти.*

Диспорт® (300 ОД) призначений для симптоматичного лікування динамічної еквінусної деформації стопи, спричиненої фокальною спастичністю, у дітей віком від 2 років з церебральним паралічем (виключно в спеціалізованих лікувальних закладах з персоналом, що пройшов відповідну підготовку).

#### **Передозування.**

Застосування великих доз лікарського засобу може викликати дистантний і глибокий нервово-м'язовий параліч. Передозування може призвести до підвищення ризику потрапляння нейротоксину у системний кровообіг, що може спричинити ускладнення, пов'язані з проявами перорального отруєння ботулінічним токсином (наприклад дисфагію і дисфонію). У разі виникнення паралічу дихальних м'язів необхідно провести штучну вентиляцію легенів. Специфічного антитоду не існує; введення антитоксину не є ефективним, тому рекомендована загальна підтримуюча терапія. У разі передозування пацієнта слід перевірити на ознаки надмірної м'язової слабкості або паралічу м'язів. За необхідності слід розпочати симптоматичне лікування. Симптоми передозування можуть виявитися не одразу після ін'єкції. У разі випадкової ін'єкції або вживання внутрішньо пацієнта необхідно на декілька тижнів залишити під наглядом лікаря у зв'язку з можливою появою симптомів надмірної м'язової слабкості або паралічу м'язів.

### ***Побічні реакції.***

Повідомлялося про побічні реакції, спричинені поширенням дії токсину, віддаленим від місця введення (підвищена м'язова слабкість, дисфагія, аспірація/аспіраційна пневмонія, м'язово-скелетний біль, м'язово-скелетна ригідність, в дуже рідкісних випадках – летальний наслідок (дивіться розділ «Особливості застосування»)).

Частота проявів побічних реакцій встановлена за такими критеріями: дуже часті >1/10; часті >1/100, <1/10; нечасті >1/1000, <1/100; поодинокі >1/10 000, <1/1000.

У пацієнтів, що проходили лікування за різними показаннями, включаючи блефароспазм, геміфаціальний спазм, кривошию і спастичність внаслідок церебрального паралічу або інсульту/травматичного ушкодження головного мозку, спостерігались нижчезазначені небажані реакції.

#### *З боку нервової системи*

Поодинокі: невралгічна аміотрофія.

#### *З боку шкіри і підшкірних тканин*

Нечасті: свербіж.

Поодинокі: висипи.

#### *Загальні розлади і порушення в місці введення*

Часті: астенія, втома, грипоподібні захворювання, біль у місці ін'єкції/утворення синців.

### **Специфічні побічні реакції**

Повідомлялося про побічні реакції, пов'язані з індивідуальними показаннями.

#### **Фокальна спастичність верхніх кінцівок**

##### *З боку травної системи*

Нечасті: дисфагія\*.

##### *З боку скелетно-м'язової і сполучної тканин*

Часті: слабкість м'язів руки, м'язово-скелетний біль.

Нечасті: болі у кінцівках.

\*Частота дисфагії ґрунтується на об'єднаних даних відкритих досліджень. Дисфагія не спостерігалася в подвійних сліпих дослідженнях при спастичності верхніх кінцівок у дорослих (AUL).

#### **Фокальна спастичність нижніх кінцівок**

##### *З боку травної системи*

Часті: діарея.

##### *З боку скелетно-м'язової і сполучної тканин*

Часті: м'язова слабкість, міалгія.

#### *Загальні розлади і порушення в місці введення*

Часті: астенія, втома, грипоподібний синдром, реакції у місці введення (біль, синці, висип, свербіж).

*Травми, отруєння і ускладнення процедур*

Часті: падіння.

*Динамічна еквінусна деформація стопи, спричинена фокальною спастичністю*

*З боку скелетно-м'язової і сполучної тканин*

Часті: міалгія, м'язова слабкість.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів*

Часті: нетримання сечі.

*Загальні розлади і порушення в місці введення*

Часті: грипоподібний синдром, реакція в місці ін'єкції (біль, синці, еритема), порушення ходи, втома.

Нечасті: астенія.

*Травми, отруєння і ускладнення процедур*

Часті: падіння.

*Спастична кривошия*

*З боку нервової системи*

Часті: головний біль, запаморочення, парез мимічної мускулатури.

*З боку органів зору*

Часті: нечіткий зір, зниження гостроти зору.

Нечасті: диплопія, птоз.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Часті: дисфонія, задишка.

Нечасті: аспірація.

*З боку травної системи*

Дуже поширені: дисфагія, сухість у ротовій порожнині.

Нечасті: нудота.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини*

Дуже часті: м'язова слабкість.

Часті: біль у шиї, м'язово-скелетний біль, міалгія, болі у кінцівках, м'язово-скелетна ригідність.

Нечасті: м'язова атрофія, порушення функціонування щелепи.

Виникнення дисфагії залежить від дози і найчастіше спостерігається після ін'єкції в груднино-ключично-соскоподібний м'яз. Необхідно дотримуватись дієти до зникнення симптомів.

Побічні реакції можуть тривати 2 – 4 тижні.

*Блефароспазм і геміфаціальний спазм*

*З боку нервової системи*

Часті: парез мимічної мускулатури.

Нечасті: параліч м'язів м'язової мускулатури.

*З боку органів зору*

Дуже часті: птоз.

Часті: диплопія, сухість очей, підвищена сльозотеча.

Поодинокі: офтальмоплегія.

*З боку шкіри і підшкірних тканин*

Часті: набряк повіки.

Поодинокі: заворот повік.

Побічні реакції можуть виникати у зв'язку з глибокими або неправильно проведеними ін'єкціями Диспорту<sup>®</sup>, що тимчасово паралізують суміжні групи м'язів.

*Гіпергідроз пахвових западин*

*З боку шкіри та підшкірних тканин*

Часті: компенсаторне потовиділення.

*Помірні та виражені глабелярні зморшки*

*З боку нервової системи*

Дуже часто: головний біль.

Часті: тимчасовий парез м'язів м'язів (внаслідок тимчасового парезу м'язів обличчя в ділянках, проксимальних від місця ін'єкції, переважно описаний як парез брови).

Нечасті: запаморочення.

*З боку органів зору*

Часті: астенопія, птоз повіки, набряк повіки, підвищена сльозотеча, сухість очей, м'язові судоми (смикання м'язів навколо очей).

Нечасті: порушення зору, нечіткість зору, диплопія, порушення очних рухів.

*З боку шкіри і підшкірних тканин*

Нечасті: свербіж, висип.

Поодинокі: кропивниця.

*Загальні розлади і порушення в місці введення*

Дуже часті: реакції в місці введення (наприклад еритема, набряк, подразнення, висип, свербіж, парестезія, біль, дискомфорт, пекучий біль і утворення синців).

*З боку імунної системи*

Нечасті: гіперчутливість.

*Помірні та виражені латеральні періорбітальні зморшки*

*З боку нервової системи*

Часті: головний біль, тимчасовий парез м'язів м'язів (внаслідок тимчасового парезу м'язів обличчя в ділянках, проксимальних від місця ін'єкції).

*З боку органів зору*



Часті: птоз повіки, набряк повіки.

*Загальні розлади і порушення в місці введення*

Часті: реакції в місці введення (гематома, набряк, свербіж).

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівників охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

***Термін придатності.***

24 місяці.

**Умови зберігання.**

Порошок (невідкритий флакон)

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Приготований розчин

Хімічну та фізичну стабільність під час застосування було продемонстровано протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С. З мікробіологічної точки зору, якщо приготування розчину не виключає ризику мікробного забруднення, лікарський засіб слід застосувати негайно. Якщо лікарський засіб не використано негайно, за термін придатності впродовж використання та умови до використання відповідальність несе користувач.

**Упаковка.**

Порошок для розчину для ін'єкцій у скляному флаконі місткістю 3 мл, закупореному гумовою пробкою, обжимною алюмінієвою кришкою і закритому захисною кришкою «flip-top». По 1 флакону в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Заявник.**

ІПСЕН ФАРМА (IPSEN PHARMA).

**Місцезнаходження заявника.**

65, набережна Жорж Горс-92100 Булонь Біянкур, Франція (65, quai Georges Gorse-92100 Boulogne-Billancourt, France).

**Виробник.**

ІПСЕН БІОФАРМ ЛІМІТЕД (IPSEN BIOPHARM LIMITED).

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

ЕШ РОУД РЕКСХЕМ ІНДАСТРІАЛ ЕСТЕЙТ РЕКСХЕМ LL13 9UF, ВЕЛИКА БРИТАНІЯ (ASH ROAD WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE WREXHAM LL13 9UF, UNITED KINGDOM).

