REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DYSPORT 500 unităţi pulbere pentru soluţie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluţie injectabilă conţine complex hemaglutinin – toxină botulinică de tip A (*Clostridium botulinum*) 500 unităţi.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluţie injectabilă
Pulbere de culoare albă, de consistenţă solidă şi omogenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dysport este indicat pentru tratamentul
- Ca medicaţie simptomatică, pentru reducerea spasticităţii focale la adult, care afectează membrele superioare la pacientul adult- Tratamentul simptomatic al spasticității focale a articulației gleznei la pacienți adulți după accident vascular cerebral sau leziuni cerebrale traumatice
- Deformare dinamică – picior equin – datorată spasticității la copii cu infirmitate motorie cerebrală cu vârsta de 2 ani sau peste. Tratamentul se efectuează numai în centre medicale specializate, cu personal calificat corespunzător.
- Tratamentul spasticitatii focale a membrelor superioare la pacienții cu paralizie cerebrală pediatrică, cu vârsta de doi ani sau peste.
- Torticolis spastic la adulţi.
- Blefarospasm la adulţi.
- Spasm hemifacial la adulţi.
- Hiperhidroză axilară.

Dysport este indicat pentru abordarea terapeutică a incontinenței urinare la adulții cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului din cauza leziunilor măduvei spinării (traumatice sau netraumatice) sau a sclerozei multiple, care efectuează în mod regulat cateterism intermitent curat.

Notă:

Înainte de începerea tratamentului cu Dysport, pacientul trebuie să fie informat că există și alte opțiuni de tratament (medicamentoase, chirurgicale) și că nu toți pacienții răspund la tratamentul cu Dysport. Unii pacienți pot, de asemenea, să experimenteze doar o îmbunătățire parțială a simptomelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Unităţile de Dysport sunt specifice acestui medicament şi nu sunt substituibile cu unităţile de măsură ale altor preparate care conţin toxină botulinică tip A.

Recomandări: Dysport trebuie administrat doar de către medici instruiţi în mod corespunzător.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă, manipularea și eliminarea flacoanelor, vezi pct. 6.6.

Tratamentul simptomatic al spasticității focale la adulți:

Membrul superior
Dozarea în sesiunile de tratament inițiale și ulterioare trebuie adaptată fiecărui individ, în funcție de mărimea, numărul și amplasarea mușchilor implicați, severitatea spasticității, prezența unor slăbiciuni locale ale mușchilor, răspunsul pacientului la tratamentele anterioare, și/sau istoricul evenimentelor adverse legate de complexul hemagglutinin toxina botulinică de tip A. În studiile clinice, dozele de 500, 1000 unități și 1500U au fost repartizate între mușchii selectați într-o anumită sesiune de tratament, după cum este indicat mai jos. Dozele mai mari de 1000U și până la 1500U pot fi administrate când se injectează mușchii umărului.

Nu mai mult de 1 mL trebuie în general administrat într-un singur loc de injectare. Dozele mai mari de 1500U de DYSPORT nu au fost investigate în tratamentul spasticității membrelor superioare la adulți.

Mușchii injectați	**Doza recomandată de DYSPORT (U)**
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100-200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100-200 U
Flexor Pollicis Longus	100-200 U
Adductor Pollicis	25-50 U
Brachialis	200-400 U
Brachioradialis	100-200 U
Biceps Brachii (BB)	200-400 U
Pronator Teres	100-200 U
Triceps Brachii (long head)	150-300 U
Pectoralis Major	150-300 U
Subscapularis	150-300 U
Latissimus Dorsi	150-300 U

Deși locurile de injectare se pot determina prin palpare, utilizarea tehnicii de ghidare a injectării, de ex. electromiografia, stimularea electrică sau prin ultrasunete este recomandată pentru determinarea locurilor de injectare.
Repetarea tratamentului cu complexul hemaglutinin toxină botulinică de tip A trebuie făcută atunci când efectul injecției anterioare s-a diminuat, dar nu mai repede de 12 săptămâni de la injecția anterioară. Majoritatea pacienților din studiile clinice au fost retratați între 12-16 săptămâni; totuși, unii pacienți au avut o durată de răspuns mai mare, de ex. 20 săptămâni. Gradul și manifestarea spasticității musculare la momentul re-injectării poate necesita modificări ale dozei complex

hemaglutinin – toxină botulinică de tip A și ale mușchilor ce vor fi injectați. Pot fi așteptate îmbunătățiri clinice la o săptămână de la administrarea complexului hemaglutinin toxina botulinică de tip A.

Membrul inferior

Doze

Doze de până la 1500 U pot fi administrate intramuscular într-o singură sesiune de tratament. În sesiunile de tratament inițial și secvențial doza precisă trebuie adaptată fiecărui pacient în funcție de mărimea și numărul mușchilor implicați, de severitatea spasticității, luând în considerare, de asemenea, prezența slăbiciunii musculare locale și răspunsul pacientului la tratamentul anterior. Cu toate acestea, doza totală nu trebuie să depășească 1500 U. În general, nu trebuie să se administreze mai mult de 1 ml la un singur loc de injectare.

Mușchi	Doza recomandată de DYSPORT (U)	Număr de locuri de injectare per mușchi
Distal		
Mușchiul soleus	300 – 550 U	2 - 4
Gastrocnemius		
Zona Mediană	100 – 450 U	1 - 3
Zona Laterală	100 – 450 U	1 - 3
Mușchiul posterior al tibiei	100 – 250 U	1 - 3
Mușchiul flexor digital lung	50 – 200 U	1 - 2
Mușchiul flexor digital scurt	50 – 200 U	1 - 2
Mușchiul flexor lung al halucelui	50 – 200 U	1 - 2
Mușchiul flexor scurt al halucelui	50 – 100 U	1 - 2

Gradul și modelul spasticității musculare la momentul reinjectării pot necesita modificări ale dozei de Dysport și a mușchilor de injectat.

Deși locația actuală a locurilor de injectare poate fi determinată prin palpare, utilizarea tehnicilor de ghidare a injecției, de exemplu electromiografia, stimularea electrică sau ultrasunetele sunt recomandate pentru a atinge precis ținta la locurile de injectare.

Repetarea tratamentului Dysport trebuie făcută la fiecare 12 până la 16 săptămâni sau mai mult, după cum este necesar, pe baza revenirii simptomelor clinice și nu mai devreme de 12 săptămâni după o injectare anterioară.

Membrele superioare și inferioare

Dacă se dorește tratarea membrelor superioare și inferioare în timpul aceleiași sesiuni de tratament, doza de Dysport care trebuie injectată în fiecare membru trebuie adaptată la necesitățile individuale, fără a depăși doza totală de 1500 U.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani): Experiența clinică nu a identificat diferențe în răspuns între pacienții vârstnici și tinerii adulți. În general, ar trebui să fie observați pacienții vârstnici pentru a evalua tolerabilitatea lor la complex hemaglutinin – toxină botulinică de tip A, datorită frecvenței mai mari a bolii și altor terapii medicamentoase concomitente.

Mod de administrare

În cazul tratamentului spasticităţii focale care afectează membrele superioare și inferioare la adulți, complex hemaglutinin – toxină botulinică de tip A se reconstituie cu soluţie de clorură de sodiu (0,9% m/v), pentru a se obţine o soluţie care să conţină fie 100 de unități pe ml, fie 200 de unități pe ml sau 500 de unități pe ml Dysport.

Dysport se administrează intramuscular la nivelul muschilor descriși anterior. A se consulta tabelul de reconstituire de la începutul pct. 4.2.

Spasticitatea focală la copii cu vârsta de doi ani sau peste

Deformare dinamică – picior equin – datorată spasticității la copii cu infirmitate motorie cerebrală
Doze

Administrarea în sesiuni inițiale și ulterioare de tratament ar trebui să fie adaptată pentru fiecare individ în funcție de mărimea, numărul și localizarea muschilor implicati, severitatea spasticității, prezența slăbiciunii musculare locale, răspunsul pacientului la tratamentul anterior și / sau antecedente de evenimente adverse cu toxine botulinice.

Doza maximă totală de DYSPORT administrată per sesiune de tratament nu trebuie să depășească 15 unități / kg pentru injecții unilaterale ale membrelor inferioare sau 30 de unități / kg pentru preparate injectabile bilaterale. În plus, doza totală DYSPORT per ședință de tratament nu trebuie să depășească 1000 de unități sau 30U / kg, oricare dintre acestea este mai mică. Doza totală administrată trebuie să fie împărțită între mușchii spastici afectați ai membrului/membrelor inferior/inferioare. Atunci când este posibil, doza trebuie să fie distribuită în mai mult de 1 loc de injectare, în orice mușchi. Nu mai mult de 0,5 ml de DYSPORT trebuie să fie administrat în orice loc de injectare unică. A se vedea tabelul de mai jos pentru o dozare recomandată.

Mușchi	**Doza Interval recomandată per mușchi per picior (U/kg greutate corporală)**	**Număr de locuri de injectare per mușchi**
Distal		
Gastrocnemius	5 - 15 U/kg	Până la 4
Soleus	4 - 6 U/kg	Până la 2
Tibialis posterior	3 - 5 U/kg	Până la 2
Doza totală	Până la 15 U/kg/picior	

Deși amplasarea efectivă a locurilor de injectare poate fi determinată prin palpare, utilizarea tehnicii de ghidare a injecției, de exemplu electromiografia, stimulare electrică sau cu ultrasunete este recomandată pentru a viza locurile de injectare.

Tratamentul DYSPORT repetat trebuie administrat când efectul unei injecții anterioare s-a diminuat, dar nu mai devreme de 12 săptămâni de la injectarea anterioară. Majoritatea pacienților din studiile clinice au fost retratați într-o perioadă cuprinsă între 16-22 de săptămâni; cu toate acestea unii pacienți au avut o durată mai mare de răspuns, adică 28 de săptămâni.
Gradul și modelul de spasticitate musculară în momentul reinjectării poate necesita modificări ale dozei de DYSPORT și schimbarea mușchilor care urmează să fie injectați.

Când se tratează copii cu infirmitate motorie cerebrală, Dysport este reconstituit cu soluție de clorură de sodiu injectabila (0,9%) și se administrează prin injecție intramusculară, așa cum este descris mai sus. A se consulta tabelul de reconstituire de la începutul pct. 4.2.

Spasticitatea focală a membrelor superioare la pacienții pediatrici cu paralizie cerebrală

Doze
Dozarea în ședințele de tratament inițiale și următoare trebuie adaptată de la caz la caz, în funcție de mărimea, numărul și locația mușchilor implicați, severitatea spasticității, prezența slăbiciunii musculare locale, răspunsul pacientului la tratamentul anterior și/sau istoricul evenimentelor adverse cu toxine botulinice.

Doza maximă de Dysport administrată per fiecare sesiune de tratament la injectarea unilaterală nu trebuie să depășească 16 U/kg sau 640 U, oricare valoare este cea mai mică. Atunci când se injectează

bilateral, doza maximă de Dysport pentru fiecare sesiune de tratament nu trebuie să depășească 21 U/kg sau 840 U, oricare valoare este cea mai mică.
Doza totală administrată trebuie împărțită între mușchii spastici afectați ai membrului superior. Nu trebuie administrat mai mult de 0,5 ml de Dysport în oricare loc de injectare. A se vedea tabelul de mai jos pentru dozarea recomandată:

Dysport dozare per mușchi în cazul spasticității membrelor superioare la pacienții pediatrici

Mușchi	**Doza Interval recomandată per mușchi per membru superior (U/kg greutate corporală)**	**Număr de locuri de injectare per mușchi**
Brachialis	3 - 6 U/kg	Până la 2
Brachioradialis	1,5 - 3 U/kg	1
Biceps brachii	3 - 6 U/kg	Până la 2
Pronator teres	1 - 2 U/kg	1
Pronator quadratus	0,5 - 1 U/kg	1
Flexor carpi radialis	2 - 4 U/kg	Până la 2
Flexor carpi ulnaris	1,5 - 3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus	1 - 2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1,5 - 3 U/kg	Până la 4
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0,5 - 1 U/kg	1
Adductor pollicis	0,5 - 1 U/kg	1
Doza totală	**Până la 16 U/kg la un singur membru superior (fără a depăși 21 U/kg dacă au fost injectate ambele membre superioare)**	

Deși locația locurilor de injectare poate fi determinată prin palpare, se recomandă utilizarea tehnicii de ghidare a injecției, cum ar fi electromiografia, stimularea electrică sau ecografia pentru stabilirea locurilor de injectare.

Repetarea tratamentului cu Dysport trebuie efectuată atunci când efectul unei injecții anterioare s-a diminuat, dar nu mai devreme de 16 săptămâni după injecția anterioară. Majoritatea pacienților din studiul clinic au fost retratați între 16-28 de săptămâni; cu toate acestea, unii pacienți au avut o durată mai lungă de răspuns, adică 34 de săptămâni sau mai mult. Gradul și modelul de spasticitate musculară în momentul reinjectării poate necesita modificări ale dozei de Dysport și a mușchilor care trebuie injectați.

Deformare dinamică – picior equin – si spasticitatea focală a membrelor superioare la copii cu infirmitate motorie cerebrală

Doze
Când se tratează spasticitatea superioară și inferioară combinată la copii cu vârsta de 2 ani sau peste, consultați secțiunea de dozare pentru indicația individuală, adică tratamentul spasticității focale a membrelor superioare sau a deformarea dinamică a piciorului la pacienții cu infirmitate motorie cerebrală pediatrică. Doza de Dysport care trebuie injectată pentru tratamentul concomitent nu trebuie să depășească o doză totală pentru fiecare sesiune de tratament de 30 U/kg sau 1000 U, oricare valoare este mai mică.
Retratarea combinată a membrelor superioare și inferioare trebuie luată în considerare atunci când efectul injecției anterioare s-a diminuat, dar nu mai devreme de 12 până la 16 săptămâni după sesiunea anterioară de tratament. Momentul optim pentru reluarea tratamentului trebuie ales pe baza progresului individual și a răspunsului la tratament.

Mod de administrare
Atunci când se tratează spasticitatea focală a deformării dinamice a piciorului sau a membrului superior, asociată cu infirmitate motorie cerebrală pediatrică sau o combinație a ambelor, Dysport se

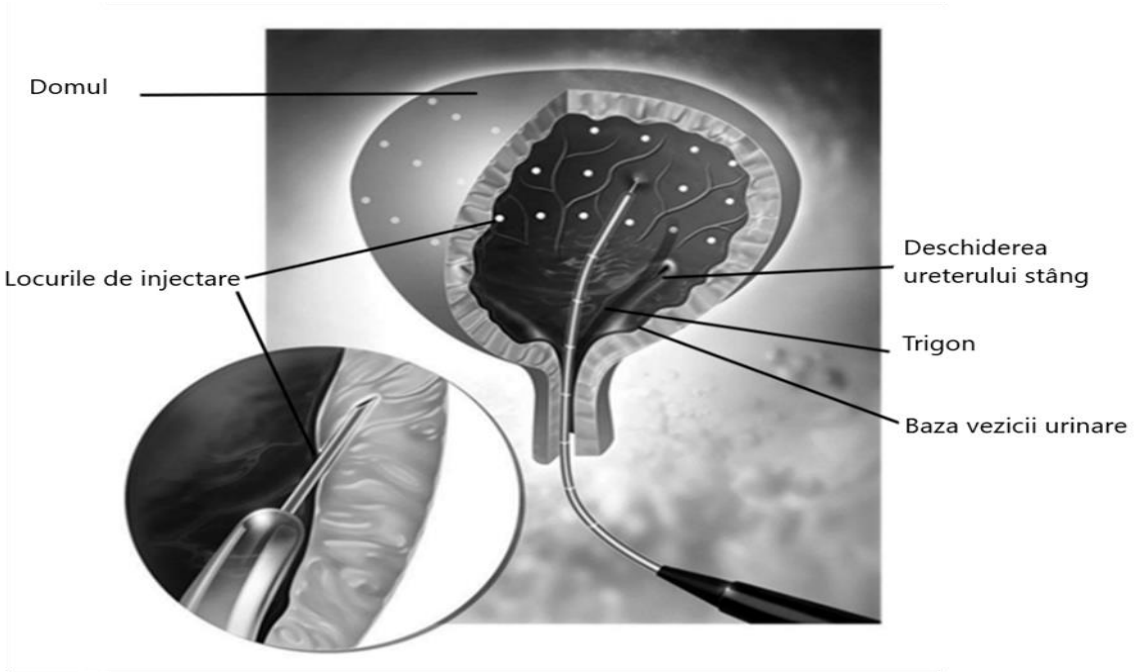
reconstituie cu soluție de de clorură de sodiu injectabilă B.P. (0,9% greutate/volum) (vezi, de asemenea, secțiunea 6.6) și se administrează prin injecție intramusculară, așa cum este detaliat mai sus.

Incontinență urinară din cauza hiperactivității detrusorului neurogen:

Doze

Doza recomandată este de 600 U. În caz de răspuns insuficient sau la pacienții cu formă severă a bolii (de exemplu, în funcție de severitatea semnelor și simptomelor și/sau parametrilor urodinamici), se poate utiliza o doză de 800 U.

Dysport trebuie administrat pacienților care efectuează în mod regulat cateterism intermitent curat. Doza totală administrată trebuie împărțită în 30 de injecții la nivelul detrusorului distribuite uniform în mușchiul detrusor, evitând trigonul. Dysport este injectat cu ajutorul unui cistoscop flexibil sau rigid și fiecare injecție trebuie efectuată la o adâncime de aproximativ 2 mm, cu administrarea a 0,5 ml în fiecare loc. Pentru injecția finală, trebuie injectată o cantitate de aproximativ 0,5 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că este administrată doza completă.



Trebuie începută profilaxia cu antibiotice, în conformitate cu ghidurile și protocoalele locale sau așa cum sunt utilizate în studiile clinice (vezi pct. 5.1).

Administrarea medicamentelor cu efecte anticoagulante trebuie oprită cu cel puțin 3 zile înainte de administrarea Dysport și utilizarea acestora poate fi reluată abia în ziua de după administrare. Dacă este indicat din punct de vedere medical, heparinele cu greutate moleculară mică pot fi administrate cu 24 de ore înainte de administrarea Dysport.
Înainte de injectare, se poate administra anestezie locală la nivelul uretrei sau gel lubrifiant pentru a facilita introducerea confortabilă a cistoscopului. Dacă este necesar, poate fi utilizată fie o instilare intravezicală cu anestezic diluat (cu sau fără sedare), fie o anestezie generală. Dacă se efectuează o instilare cu anestezic local, soluția de anestezic local trebuie drenată, apoi se va efectua o instilare la nivelul vezicii urinare (clătire) cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și urmată din nou de drenaj, înainte de a continua procedura de injectare la nivelul detrusorului.
Înainte de injectare, vezica urinară trebuie instilată cu o cantitate suficientă de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține o vizualizare adecvată a injectării.
După administrarea tuturor celor 30 de injecții la nivelul detrusorului, trebuie drenată soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) utilizată pentru vizualizarea peretelui vezicii urinare. Pacientul trebuie supravegheat cel puțin 30 de minute după injectare.
Debutul efectului se observă de obicei în decurs de 2 săptămâni de tratament. Tratamentul repetat cu Dysport trebuie administrat atunci când efectul unei injecții anterioare a scăzut, dar nu mai devreme de 12 săptămâni după injecția anterioară. Timpul median până la repetarea tratamentului la pacienții tratați cu Dysport în studiile clinice (vezi pct. 5.1) a fost între 39 și 47 de săptămâni, deși poate apărea o durată mai lungă de răspuns, deoarece la mai mult de 40% dintre pacienți nu fusese repetat tratamentul la momentul de evaluare de la 48 de săptămâni.

Copii: siguranța și eficacitatea Dysport pentru tratamentul incontinenței urinare cauzate de hiperactivitatea neurogenă a detrusorului la copii (sub 18 ani) nu au fost stabilite.

Mod de administrare
Dysport se administrează prin injecție la nivelul detrusorului, așa cum este detaliat mai sus.

Când se tratează incontinența urinară cauzată de hiperactivitatea neurogenă a detrusorului, Dysport este reconstituit cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține 15 ml de soluție, care conține fie 600 de unități, fie 800 de unități. Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Torticolis spastic

Doze
Dozele recomandate pentru tratamentul torticolisului sunt valabile pentru adulţi, indiferent de vârstă presupunând că adulţii respectivi au o greutate normală, fără a prezenta masă musculară scăzută la nivelul gâtului. La pacienţii subnutriţi sau la vârstnicii cu masă musculară redusă, poate fi adecvată reducerea dozei.
Doza iniţială recomandată pentru tratamentul torticolisului spasmodic este de 500 unităţi pe pacient, în doze divizate, administrate în doi sau trei dintre cei mai activi muşchi ai gâtului.
Pentru torticolisul rotativ cele 500 unităţi se repartizează administrându-se 350 unităţi în muşchiul splenius al capului, ipsilateral direcţiei de rotaţie a bărbiei sau capului şi 150 unităţi în muşchiul sternocleidomastoidian, contralateral sensului de rotaţie.
Pentru laterocolis, cele 500 unităţi se repartizează după cum urmează - 350 unităţi în muşchiul splenius al capului ipsilateral şi 150 unităţi în muşchiul sternocleidomastoidian ipsilateral. În cazuri asociate cu ridicarea umărului, muşchiul trapezoid ipsilateral sau muşchiul ridicător al scapulei pot necesita, de asemenea, tratament, conform hipertrofiei vizibile a muşchiului sau concluziilor electromiografice (EMG).

Atunci când sunt necesare injectări în cei trei muschi, cele 500 unităţi se repartizează după cum urmează: 300 unităţi în muşchiul splenius al capului, 100 unităţi în muchiul sternocleidomastoidian şi 100 unităţi în cel de-al treilea muşchi.
Pentru retrocolis cele 500 unităţi se repartizează după cum urmează: 250 unităţi în fiecare dintre muşchii splenius ai capului.
Injectările în muşchiul splenius bilateral pot creşte riscul slăbiciunii musculaturii gâtului.
Toate celelalte forme de torticolis sunt puternic dependente de cunoştinţele specialistului şi de EMG pentru a indentifica şi trata majoritatea muşchilor activi. EMG trebuie utilizat pentru diagnosticul tuturor formelor complexe de torticolis, pentru reevaluare dupa insuccesul injectărilor în cazurile mai puţin complexe şi pentru orientarea injectărilor în muşchii profunzi sau la pacienţii supraponderali cu muşchi ai gâtului greu de palpat.
În administrarea ulterioară, dozele pot fi modificate în funcţie de răspunsul clinic şi de reacţiile adverse observate. Se recomandă doze cuprinse între 250-1000 unităţi, deşi dozele mai mari pot fi însoţite de o creştere a frecvenţei reacţiilor adverse, în special a disfagiei. Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 1000 unităţi.
Injecțiile pot fi repetate la intervale de aproximativ 16 săptămâni sau după cum este necesar pentru a obţine un răspuns, dar nu mai des decât o dată la 12 săptămâni.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Dysport în tratamentul torticolisului spasmodic nu au fost demonstrate la copii şi adolescenţi.

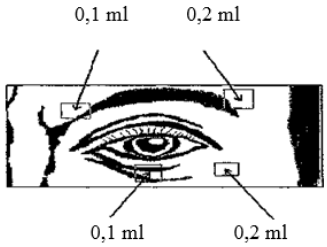
Mod de administrare
În cazul tratamentului torticolisului, Dysport se reconstituie cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu (0,9%), pentru a se obţine o soluţie care să conţină500 unităţi/ml Dysport . În tratamentul torticolisului spastic, Dysport se administrează prin injectare intramusculară, la nivelul muşchilor menţionaţi anterior. A se consulta tabelul de reconstituire de la începutul pct. 4.2.

Blefarospasm şi spasm hemifacial

Doze
Adulţi şi vârstnici
Într-un studiu clinic de stabilire a dozelor de Dysport pentru tratarea blefarospasmului esenţial benign (BEB), o doză de 40 unităţi per ochi a fost semnificativ mai eficace. O doză de 80 de unităţi per ochi a dus la o durată mai mare a efectului. Cu toate acestea, incidenţa evenimentelor adverse locale, în special ptoza, a fost dependentă de doză. În tratamentul blefarospasmului şi spasmului hemifacial, doza maximă utilizată nu trebuie să depaşească o doză totală de 120 de unităţi pe ochi.

O injecţie de 10 unităţi (0.05 ml) medial şi 10 unităţi (0.05 ml) lateral ar trebui facută la joncţiunea dintre parţile preseptală şi orbitale ale ambilor muşchi orbiculari superior (3 si 4) şi inferior (5 si 6) ai fiecărui ochi. În scopul de a reduce riscul de ptoză, injecţiile făcute în apropierea ridicătorilor pleoapei superioare ar trebui să fie evitate.
Pentru injectare în pleoapa superioară, acul trebuie direcţionat departe de centrul pleoapei pentru a evita muşchiul ridicător al pleoapei superioare. Pentru a ajuta la amplasarea acestor injectări este prezentată o diagramă.
Ameliorarea simptomelor este de aşteptat să apară în decurs de 2-4 zile, efectul maxim fiind obţinut după 2 săptămâni.
Injectările trebuie repetate la intervale de 12 săptămâni sau după cum este necesar, pentru a preveni reapariţia simptomelor, dar nu mai des decât o dată la 12 săptămâni.
La administrările ulterioare, în cazul în care răspunsul în urma tratamentului iniţial este considerat insuficient, doza pe ochi poate fi necesar pentru a fi crescută după cum urmează: 60 de unităţi (10 unităţi medial (0.05 ml) şi 20 unităţi (0.1 ml) lateral); 80 de unităţi (20 unităţi medial (0.1 ml) şi 20 unităţi (0.1 ml) lateral) sau până la 120 de unităţi (20 unităţi medial (0.1 ml) şi 40 unităţi (0.2 ml), lateral) mai sus şi mai jos pentru fiecare ochi în modul descris anterior. Locuri suplimentare în

muşchiul frontal deasupra frunţii (1 şi 2) pot fi de asemenea injectate în cazul în care spasmul din această zonă interferă cu vederea.
În cazurile de blefarospasm unilateral, injectările trebuie limitate la ochiul afectat.



Pacienţii cu spasm hemifacial trebuie trataţi ca pentru blefarospasmul unilateral.
Dozele recomandate sunt valabile pentru adulţi, indiferent de vârstă, incluzând pacienţii vârstnici.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Dysport în tratamentul blefarospasmului şi spasmului hemifacial nu au fost demonstrate la copii şi adolescenţi.

Mod de administrare
Atunci când se tratează blefarospasmul sau spasmul hemifacial, Dysport se reconstituie cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu (0,9%), pentru a se obţine o soluţie care să conţină Dysport 200 unităţi/ml. Dysport se administrează subcutanat, prin injectare medial şi lateral, la nivelul joncţiunii dintre partea preseptală şi cea orbitală a ambilor muşchi orbiculari, superior şi inferior, ai fiecărui ochi. A se consulta tabelul de reconstituire de la începutul pct. 4.2.

Hiperhidroza axilară

Doze
Doza recomandată iniţial este de 100 unităţi per axilă. Dacă nu se obţine efectul terapeutic dorit se pot administra până la 200 unităţi per axilă, prin injectări ulterioare. Zona care trebuie injectată se determină înainte de injectare, folosind testul cu iod-amidon. Ambele axile trebuie să fie curate şi dezinfectate. Se fac injectări intradermice în 10 locuri, la nivelul fiecaruia utilizându-se 10 unităţi; în acest mod se administrează 100 unităţi per axilă.. Momentul administrării ulterioare trebuie determinat individual, atunci când nivelul transpiraţiei pacientului a revenit la normal, dar nu mai devreme de 12 săptămâni. Există dovezi ale unui efect cumulativ al dozelor repetate, astfel încat timpul pentru fiecare tratament trebuie stabilit individual.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Dysport în tratamentul hiperhidrozei axilare nu au fost demonstrate la copii şi adolescenţi.

Mod de administrare
În cazul tratamentului hiperhidrozei axilare, Dysport se reconstituie cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu (0,9%), pentru a se obţine o soluţie care să conţină Dysport 200 unităţi/ml. În tratamentul hiperhidrozei axilare, Dysport se administrează prin injectare intradermică la nivelul a 10 locuri per axilă. A se consulta tabelul de reconstituire de la începutul pct. 4.2.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecție a tractului urinar la momentul administrării tratamentului pentru abordarea terapeutică a incontinenței urinare cauzate de hiperactivitatea neurogenă a detrusorului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate reacţii adverse determinate de exercitarea efectelor toxinei la distanţă faţă de locul de administrare (vezi pct. 4.8). Pacienţii trataţi cu doze terapeutice pot prezenta slăbiciune musculară marcată. Riscul de apariţie a unor astfel de reacţii adverse poate fi redus prin utilizarea dozei minime eficace şi fără depăşirea dozei recomandate.

Dysport trebuie utilizat cu prudenţă şi sub supraveghere strictă la pacienţii care au prezentat, fie clinic, fie subclinic, tulburări importante ale transmiterii neuro-musculare (de exemplu miastenia gravis). Aceşti pacienţi pot prezenta o sensibilitate crescută la medicamente cum este Dysport, sensibilitate care poate determina slăbiciune musculară marcată.

Dysport trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu tulburări preexistente de deglutiţie sau respiraţie, deoarece aceste tulburări se pot agrava ca urmare a exercitării efectului toxinei la nivelul grupelor musculare relevante. În cazuri rare, a apărut aspiraţie, care reprezintă un risc în cazul tratamentului pacienţilor cu afecţiune respiratorie cronică.

După tratamentul cu toxina botulinică A sau B, au fost raportate cazuri foarte rare de deces, ocazional în context de disfagie, pneumopatie (incluzând dar fără a se limita la dispnee, insuficiență respiratorie, stop respirator) şi/sau la pacienţi cu astenie semnificativă.

Pacienţii cu afecţiuni care determină deficit al transmiterii neuro-musculare, dificultăţi de deglutiţie sau respiraţie prezintă un risc crescut de apariţie a acestor reacţii. La aceşti pacienţi, tratamentul trebuie administrat sub controlul unui specialist şi doar dacă beneficiul tratamentului depăşeşte riscul.

Pacienţii sau persoanele care asigură supravegherea şi îngrijirea acestora trebuie avertizaţi să solicite imediat tratament medical, în cazul apariţiei unor tulburări de deglutiţie, de vorbire sau respiratorii.

Se recomandă prudență la tratarea pacienților adulți, în special cei vârstnici, cu spasticitate focală care afectează membrele inferioare, și care pot prezenta un risc crescut de cădere.
În studiile clinice controlate cu placebo, în care pacienții au fost tratați pentru spasticitate la nivelul membrelor inferioare, 9,4% (Dysport 1000U), 6,3% (Dysport 1500 U) și 3,7% (placebo) dintre pacienți au prezentat o cădere.

Uscăciunea ochilor a fost raportată la administrarea Dysport în regiunile perioculare (vezi pct. 4.8). Atenția la acest efect secundar este importantă, deoarece ochii uscați pot predispune la tulburări ale corneei. Picături de protecție, unguent, închiderea ochiului prin plasturi sau alte mijloace pot fi necesare pentru a preveni afecțiuni corneene.

Dysport nu trebuie utilizat la pentru a trata spasticitatea la pacienţii care au dezvoltat o contractură fixă.

Dozele recomandate şi frecvenţa administrării Dysport nu trebuie depăşite (vezi pct. 4.2)
Formarea anticorpilor împotriva toxinei botulinice a fost observată la un număr mic de pacienţi cărora li s-a administrat Dysport.

Din punct de vedere clinic, anticorpii împotriva toxinei botulinice pot fi suspectaţi de deteriorarea substanțială a răspunsului la tratament sau prin necesitatea creşterii substanţiale a dozelor.

Similar oricărei administrări intramusculare, Dysport trebuie utilizat doar dacă este absolut necesar la pacienţii cu timp de sângerare prelungit, infecţie sau inflamaţie la nivelul locului de administrare propus.

Poate să apară disreflexia autonomă asociată cu procedura de tratament pentru hiperactivitatea neurogenă a detrusorului. Poate fi necesară asistență medicală promptă.

Trebuie avută prudență atunci când Dysport este administrat în cazul în care mușchiul vizat prezintă atrofie. Au fost raportate cazuri de atrofie musculară după utilizarea toxinei botulinice (vezi pct. 4.8).

Dysport trebuie utilizat pentru tratamentul unui singur pacient, în cursul unei singure sedinţe. Orice cantitate de medicament neutilizată rămasă trebuie distrusă conform recomandărilor de la pct. 6.6. Trebuie utilizate precauţii specifice pentru prepararea şi administrarea medicamentului; inactivarea şi aruncarea oricăror soluţii reconstituite neutilizate (vezi pct. 6.6).

Acest medicament conţine o cantitate mică de albumină umană. Riscul transmiterii infecțiilor virale nu poate fi exclus cu certitudine, ca urmare a utilizării sângelui uman sau a produselor pe bază de sânge.

Utilizare pediatrică
Pentru tratamentul spasticității asociate cu paralizia cerebrală la copii, Dysport trebuie utilizat numai la copii cu vârsta de 2 ani și peste. Rapoartele post-autorizare privind posibila răspândire a toxinei la distanță au fost foarte rar raportate la copii și adolescenți cu comorbidități, predominant cu paralizie cerebrală. În general, doza utilizată în aceste cazuri a fost mai mare decât cea recomandată (vezi pct. 4.8).
Au existat cazuri rare de spontane de deces asociate uneori cu pneumonie de aspirație la copiii cu paralizie cerebrală severă după tratamentul cu toxină botulinică, inclusiv după utilizarea pentru indicații off-label (de exemplu, administrare în zona gâtului). Trebuie să se acorde o atenție deosebită atunci când se tratează pacienți pediatrici cu debilitate neurologică semnificativă, disfagie sau care au în istoricul recent pneumonie de aspirație sau boală pulmonară. Tratamentul la pacienții cu starea de sănătate subiacentă redusă trebuie administrat numai dacă se consideră că beneficiul potențial pentru fiecare pacient depășește riscurile.

Trasabilitate
Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul de lot al produsului administrat trebuie înregistrate clar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele toxinei botulinice pot fi potențate de medicamente care influenţează direct sau indirect funcţia neuromusculară; astfel de medicamente trebuie utilizate cu precauţie la pacienţii trataţi cu toxină botulinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Există date limitate referitoare la utilizarea *Clostridium botulinum* complex hemaglutinin – toxină botulinică de tip A la femeile însărcinate. Studiile la animale nu indică nici un efect nociv direct sau indirect cu privire la dezvoltarea sarcinii, dezvoltării embrionare/ fetale, naşterii sau dezvoltării post natale, altele decât cele care apar la doze ridicate şi cauzează toxicitate maternă (vezi secţiunea Preclinică de siguranţă).
Dysport trebuie utilizat în timpul sarcinii numai în cazul în care beneficiile justifică orice potenţial risc asupra fătului. Se recomandă precauţie atunci când se prescrie la femei gravide.
Nu se cunoaşte dacă Clostridium botulinum complex hemaglutinin – toxină botulinică de tip A se excretă în laptele matern. Excreţia Clostridium botulinum complex hemaglutinin – toxină botulinică de tip A în lapte nu a fost studiată la animale. Utilizarea Clostridium botulinum complex hemaglutinin – toxină botulinică de tip A pe perioada alăptării nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Există un risc potențial să apară slăbiciunea musculară, o reacţie adversă, poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt cuantificate în funcţie de frecvenţă, conform următoarei convenţii:
Foarte frecvente >1/10
Frecvente >1/100 si <1/10
Mai puțin frecvente >1/1000 si <1/100
Rare >1/10000 si <1/1000
Foarte rare <1/10000.

Au existat rapoarte sporadice de hipersensibilitate.

Reacțiile adverse care rezultă din distribuția efectelor toxinei asupra locurilor de la distanță față de locul injectării au fost foarte rar raportate (slăbiciune musculară excesivă, disfagie, pneumonie de aspirație care poate fi fatală).

General

Tulburări ale sistemului nervos
Rare: amiotrofie nevralgică

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
Mai puţin frecvente: prurit
Rare: erupţii

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
Frecvente: astenie, oboseală, boală asemănătoare gripei și durere sau echimoză la nivelul locului de administrare.

În plus, au fost raportate următoarele reacţii adverse, specifice anumitor indicaţii:

Tratamentul simptomatic al spasticității focale la adulți:
Membrul superior
La pacienţii adulţi trataţi simptomatic cu Dysport pentru spasticitatea focală, care afectează membrul superior au fost observate următoarele evenimente adverse, de obicei de intensitate uşoară până la moderată:

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
Frecvente: reacții la nivelul locului de administrare (cum ar fi durere, eritem, edem, etc.).
Frecvente: astenie, oboseală, sindrom asemănător gripei.

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
Frecvente: slăbiciune musculară
Frecvente: dureri musculo-scheletale,
Mai puţin frecvente: dureri ale extremităților

Tulburări gastro-intestinale
Mai puţin frecvente: disfagie*
* Frecvența disfagiei a reieșit din datele colectate din studii deschise. Disfagia nu a fost observată în studiile dublu-orb în indicația *Tratamentul simptomatic al spasticității focale, care afectează membrul superior la adulți.*

În studii clinice deschise au fost mai observate de asemenea:
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
Tulburări de mers, echimoză la nivelul locului de administrare, hemoragie

Tulburări ale sistemului nervos
Hipertonie

Membrul inferior

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
Frecvente: Astenie, oboseală, boli asemănătoare gripei, reacţii la locul injectării (durere, vânătăi, erupţie cutanată, prurit)

Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate
Frecvente: căderi

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
Frecvente: slăbiciune musculară, miagie

Tulburări gastro-intestinale
Disfagie

Spasticitate la copii cu infirmitate motorie cerebrală cu vârsta de 2 ani sau peste

Deformare dinamică – picior equin –la copii cu infirmitate motorie cerebrală ambulantă

La pacienţii copii cu infirmitate motorie cerebrală, trataţi cu Dysport pentru spasticitatea membrului inferior au fost observate următoarele evenimente adverse, de obicei de intensitate uşoară până la moderată:

Tulburări musculo-scheletice şi ale tesutului conjunctiv
Frecvente: mialgie, slăbiciune musculară la nivelul membrelor inferioare

Tulburări renale şi ale căilor urinare
Frecvente: incontinenţă urinară

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
Frecvente: boală asemănătoare gripei, reacţii la nivelul locului de administrare (de exemplu: durere, eritem, echimoză), mers anormal, oboseală
Mai puţin frecvente: astenie

Leziuni, intoxicatii şi complicaţii legate de procedurile utilizate
Frecvente: leziune accidentală prin cădere

Incontinență urinară din cauza hiperactivității neurogene a detrusorului
La pacienţii trataţi cu Dysport pentru hiperactivitatea neurogenă a detrusorului, au fost observate următoarele evenimente adverse:
Infecții și infestări
Frecvente: infecție a tractului urinar[*a, b], bacteriurie[*a]
Tulburări ale sistemului nervos
Frecvente: cefalee
Mai puţin frecvente: hipoestezie
Tulburări gastro-intestinale
Frecvente: constipație
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
Mai puţin frecvente: slăbiciune musculară
Tulburări renale și urinare
Frecvente: hematurie[* a]

Mai puţin frecvente: retenție urinară[c], hemoragie uretrală, hemoragie la nivelul vezicii urinare
Tulburări ale sistemului reproductiv şi ale sânului

Frecvente: disfuncție erectilă
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
Foarte frecvente: pirexie
Mai puţin frecvente: durere la nivelul vezicii urinare [a]
Leziuni, intoxicatii şi complicaţii legate de procedurile utilizate
Mai puţin frecvente: disreflexie autonomă [a]

[a] *poate fi legată de procedură*
[b] *În studiile pivot, dublu-orb, controlate cu placebo, în primele 2 săptămâni după tratament, au fost raportate infecții ale tractului urinar la 4,0% dintre pacienții tratați cu Dysport și la 6,2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Infecțiile tractului urinar pot duce la pielonefrită.*

[c] *poate apărea dacă pacienții au un program de cateterizare inadecvat*

Torticolis spastic

La pacienţii trataţi cu Dysport pentru torticolis spastic, au fost observate următoarele evenimente adverse:

Tulburări ale sistemului nervos
Frecvente: cefalee, ameţeală, pareză facială

Tulburări oculare
Frecvente: vedere incețoșată, reducerea acuității vizuale
Mai puţin frecvente: diplopie, ptoză

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale
Frecvente: disfonie, dispnee
Rare: aspiraţie

Tulburări gastro-intestinale
Foarte frecvente: disfagie, xerostomie
Mai puţin frecvente: greață

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
Foarte frecvente: slăbiciune musculară
Frecvente: dureri cervicale, dureri musculoscheletale, mialgie, durere în extremităţi, rigiditate musculoscheletală
Mai puţin frecvente: atrofie musculară, tulburări ale maxilarului

Disfagia pare să fie dependentă de doză şi a aparut mai frecvent după administrarea la nivelul muşchiului sternomastoidian. Până la remisiunea simptomelor, poate fi necesară o dietă semisolidă/lichidă.

Spasticitatea membrelor superioare la copii cu infirmitate motorie cerebrală

Sistem Organ Clasă	**Frecvență**	**Reacţii adverse**
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Slăbiciune musculară, mialgie
	Frecvente	Boală asemănătoare gripei, oboseală, reacţii la nivelul locului de

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		administrare (eczemă, echimoză, durere, eritem, erupție cutanată)
	Mai puțin frecvente	Astenie
Tulburări la nivelul pielii şi a ţesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată

Tratamentul concomitent al deformării dinamice a piciorului equin și a spasticității membrelor superioare la pacienții cu infirmitate motorie cerebrală pediatrică ambulantă

Nu sunt disponibile date cu privire la studii clinice controlate cu placebo, în conformitate cu datele existente - numărul de reacții adverse legate de tratament nu este mai mare în doze de până la 30 U/kg sau 1000 U, oricare valoare este mai mică în comparație cu tratarea separată fie a mușchilor membrului superior, fie a mușchilor membrului inferior.

Blefarospasm şi spasm hemifacial
La pacienţii trataţi cu Dysport pentru blefarospasm şi spasm hemifacial, au fost observate următoarele evenimente adverse:

Tulburări ale sistemului nervos
Frecvente: pareză facială
Mai puţin frecvente: paralizia nervului VII

Tulburări oculare
Foarte frecvente: ptoza
Frecvente: diplopie, uscăciune oculară, lăcrimare crescută
Rare: oftalmoplegie

Afecţiuni ale pielii şi ţesutului subcutanat
Frecvente: edem palpebral
Rare: entropion

În cazul utilizării Dysport intramuscular profund sau la nivelul unor locuri de administrare incorecte pot sa apară reacţii adverse care determină paralizia temporară a altor grupe musculare adiacente.

Hiperhidroza axilară
La pacienţii trataţi cu Dysport pentru hiperhidroză au fost observate următoarele evenimente adverse,:
Tulburări ale sistemului nervos
Mai puţin frecvente: ameţeală, cefalee, parestezie, contracţii musculare involuntare ale pleoapelor
Tulburări vasculare:
Mai puţin frecvente: înroşirea feţei
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale
Frecvente: dispnee
Mai puţin frecvente: epistaxis

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
Frecvente: transpiraţie compensatorie
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
Frecvente: durere în umăr, braţ şi ceafă, mialgii de umăr şi gambă

Experienţa după punerea pe piaţă
Profilul reacţiilor adverse raportate după punerea pe piaţă reflectă farmacologia medicamentului iar aceste reacţii adverse au fost observate şi în cursul studiilor clinice.

Sistem Organ Clasă	Reacţie Adversă	Frecvenţă
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Hipoestezie	Necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Atrofie musculară	Necunoscută

S-au raportat reacţii adverse determinate de exercitarea efectelor toxinei la distanţă faţă de locul de administrare (slăbiciune musculară marcată, disfagie, pneumonie de aspiraţie care poate fi letală), atât la adulţi cât şi la copii (vezi pct.4.4.).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale http://www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Dozele mult mai mari decât dozele recomandate pot produce paralizii neuromusculare profunde şi difuze. În cazul în care dozele mult mai mari decât dozele recomandate determină paralizii ale muşchilor respiratori, poate fi necesară respiraţie asistată. Se recomandă măsuri generale de susţinere a funcţiilor vitale.

Supradozajul poate duce la creşterea riscului ca neurotoxina să pătrundă în fluxul sanguin şi poate determina complicaţii asociate cu efectele intoxicaţiei produse ca urmare a administrării orale de toxină botulinică (de exemplu disfagie, tulburări de deglutiţie şi disfonie). În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat medical pentru orice semne şi/sau simptome de slăbiciune musculară excesivă sau paralizie musculară.

Tratamentul simptomatic trebuie iniţiat dacă este necesar. Simptomele unei supradoze pot să nu apară imediat după injecţie. În eventualitatea injectării accidentale sau a ingestiei orale unei doze mai mari decât cea recomandată, pacientul trebuie monitorizat medical timp de câteva săptămâni, în vederea detectării oricăror semne şi/sau simptomelor de slăbiciune sistemică sau paralizie musculară.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutica: alte miorelaxante cu actiune periferică, toxină botulinică de tip A, codul ATC: M03AX01
Complexul hemaglutinin – toxină botulinică de tip A *Clostridium botulinum* blochează transmisia colinergică periferică la nivelul joncţiunii neuromusculare prin acţiune presinaptică la nivelul locului proximal de eliberare a acetilcolinei.
Toxina acţionează la nivelul terminaţiei nervoase antagonizând eliberarea neurotransmiţătorului produsă de Ca^{2+}. Acest proces nu afectează transmisia colinergică postganglionară şi nici transmisia simpatică postganglionară. Acţiunea toxinei implică o etapă iniţială de legatura prin care toxina se fixează rapid şi ţintit pe membrana presinaptică.
Apoi are loc etapa de internalizare, în care toxina traversează membrana presinaptică, fără a declanşa paralizia. În final, toxina inhibă eliberarea acetilcolinei prin blocarea acestui mecanism mediat de Ca^{2+}, diminuând astfel potenţialul membranar şi provocând paralizia.

Refacerea transmisiei impulsului nervos se produce treptat sub formă de colaterale axonale noi, iar contactul se realizeaza cu suprafaţa plăcii motorii, proces care durează la animalele între 6 şi 8 săptămâni.

După injectarea la nivelul detrusorului pentru tratamentul hiperactivității neurogene a detrusorului, toxina afectează căile eferente ale activității detrusorului prin inhibarea eliberării de acetilcolină. În plus, toxina poate inhiba neurotransmițătorii aferenți și căile senzoriale.

Tratamentul simptomatic al spasticității focale la adulți

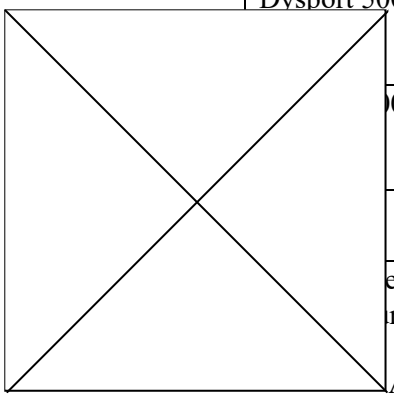
Membrul superior

Eficacitatea și siguranța Dysport pentru tratamentul spasticității membrelor superioare au fost evaluate într-un studiu randomizat, multi-center, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 238 de pacienti (159 Dysport și 79 placebo) cu spasticitate a membrelor superioare, care au fost cel puțin 6 luni post-AVC sau cu traumatisme cerebrale post-traumatice.
Variabila principală de eficacitate a fost tonusul muscular al grupului muscular principal țintă (GPMV) în săptămâna 4, măsurată prin scala modificată Ashworth (MAS), iar primul obiectiv secundar a fost evaluarea medicală globală (Physician Global Assessment - PGA) a răspunsului la tratament. Principalele rezultate obținute în săptămâna 4 și săptămâna 12 sunt prezentate mai jos:

	Săptămâna 4			Săptămâna 12		
	Placebo (N=79)	Dysport (500 unități) (N=80)	Dysport (1000 unități) (N=79)	Placebo (N=79)	Dysport (500 unități) (N=80)	Dysport (1000 unități) (N=79)
Modificarea medie MCMMP față de valoarea inițială in tonusul muscular al GPMV pe scala modificată Ashworth	-0.3	-1.2**	-1.4**	-0.1 n=75	-0.7** n=76	-0.8** n=76
Mediana MCMMP a răspunsului la tratament pe scala modificată Ashworth	0.7	1.4*	1.8**	0.4 n=75	0.5 n=76	1.0* n=76
Modificarea medie MCMMP față de valoarea inițialăla muschiul flexor al incheieturii pumnului pe scala modificată Ashworth	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
Modificarea medie MCMMP față de valoarea inițială la muschiul flexor al degetului pe scala modificată Ashworth	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70
Modificarea medie MCMMP față de valoarea inițială la muschiul flexor al cotului pe scala modificată Ashworth	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46
Modificarea medie față de valoarea inițială la muschiul extensor al umăruluipe scala modificată Ashworth (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; MCMMP = Metoda celor mai mici patrate (1) Nu au fost efectuate testări statistice din cauza frecvenței scăzute în grupurile tratate si a color placebo						

Pentru a investiga efectul tratamentului asupra afectării funcționale, s-au efectuat evaluări pe Scala Evaluării Dizabilității [DAS]. Repondenții scorului DAS pentru obiectivul principal al tratamentului (Populație ITT) sunt prezentați mai jos:

Grupa de Tratament	Săptămâna 4 % Respondenți	Săptămâna 12 % Respondenți
Dysport 500U	50.0 n=80 p = 0.13	41.3 n=76 p = 0.11
)00U	62.0 n=78 p = 0.0018	55.7 n=76 p = 0.0004
	39.2 n=79	32.9 n=75



e incluse în DAS sunt igiena, poziția membrelor, rerea.

Atât dozele de 500U cât și cele de 1000U au condus la îmbunătățiri semnificative statistic ale unghiului de spasticitate și gradului de spasticitate, cum au fost evaluate de scara Tardieu, în săptămâna 4, la toate grupele musculare (deget sau flexoare pumn sau cot), comparativ cu placebo. Reducerile gradului de spasticitate au fost, de asemenea, semnificative în săptămâna 12, pentru toate grupele musculare la doza 1000U, în comparație cu placebo.
Dysport 1000U a îmbunătățit statistic intervalul activ de mișcare (AROM) prin marje semnificative clinic în cot (18.3 grade), mână (35.2 grade) și mușchii degetelor (11.8 grade) în săptămâna 4, în timp ce nu a existat nici o îmbunătățire la grupul placebo. Dysport 500U a arătat un beneficiu similar asupra mușchilor deget AROM.
Ameliorarea ușurinței de a aplica o atelă de către subiect a fost statistic semnificativ mai mare la grupurile de tratament Dysport 1000U și 500U decât la grupul placebo în săptămânile 4 și 12.

Într-un studiu ulterior de extindere deschis, repetarea tratamentului a fost determinată de nevoia clinică după cel puțin 12 săptămâni. Au fost permise doze mai mari de 1000U și până la 1500U când s-au injectat mușchii umărului. Subiecții cu spasticitate co-existentă a membrelor inferioare au fost în măsură să primească injecții de Dysport 500U în membrul inferior afectat, în plus față de 1000U în membrele superioare, cu o doză totală maximă de 1500U. După administrarea repetată, eficacitatea Dysport este menținută timp de până la 1 an, evaluată prin MAS (după cum reiese din ratele de răspuns cuprinse între 75% și 82% în studiul deschis, comparativ cu 75% în studiul controlat cu placebo) și PGA atunci când este injectat în mușchii membrelor superioare. Efectul Dysport a fost, de asemenea, menținut sau îmbunătățit pe funcția pasivă (Scala de evaluare a dizabilității), spasticitatea (scala Tardieu), AROM și ușurința de a aplica atele.

<u>Membrul inferior</u>

Eficacitatea și siguranța Dysport pentru tratamentul spasticității membrelor inferioare au fost evaluate într-un studiu pivot, randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus 385 de pacienți post-accident vascular cerebral și cu leziuni cerebrale (255 de subiecți cu Dysport și 130 cu placebo) și cu spasticitate la nivelul membrelor inferioare. Obiectivul final primar a fost scorul modificat Ashworth (MAS), evaluat la articulația gleznei.

Volumul total de 7,5 ml fie Dysport 1000U (N = 127), DYSPORT 1500U (N = 128) sau Placebo (N = 128) a fost împărțit între mușchii gastrocnemius și soleus și cel puțin un alt muscular inferior în funcție de situația clinică .

La evaluarea MAS la nivelul gleznei cu extensia genunchiului (implicând toți flexorii plantari), s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic pentru doza de 1500 U. La evaluarea MAS la nivelul

gleznei, cu genunchiul flexat (implicând toți flexorii plantari, cu excepția mușchiului gastrocnemius), s-a observat o îmbunătățire statistic semnificativă atât la doza de 1000U, cât și de 1500U.

Îmbunătățirea spasticității la articulația gleznei a fost demonstrată și prin utilizarea Scalei Tardieu (TS), cu îmbunătățiri semnificative statistic în gradul de severitate a spasticității observat atât la dozele de 1000 U cât și la 1500 U. Tratamentul cu Dysport a fost, de asemenea, asociat cu o ameliorare clinică semnificativă statistic la ambele doze, măsurată prin Scorul de Evaluare Global al Medicului (PGA).

La finalul acestui studiu, 345 de pacienți au intrat într-un studiu de extindere deschis, în care re-tratamentul cu Dysport 1000U sau 1500U a fost determinat de necesitățile clinice. Subiecții cu spasticitate la nivelul membrelor superioare au putut să primească injecții de Dysport 500U în membrele superioare afectate, în plus față de 1000 U în membrul inferior, cu o doză totală maximă de 1500 U. Îmbunătățirea parametrilor de eficacitate (MAS, PGA și TS) observată după 4 săptămâni de tratament dublu-orb cu Dysport la nivelul membrelor inferioare a continuat să se îmbunătățească la repetarea tratamentului. Îmbunătățirea vitezei de mers nu a fost observată după un singur tratament în studiul dublu-orb, dar a fost observată după repetarea tratamentului.

Deformare dinamică – picior equin – datorată spasticității la copii cu infirmitate motorie cerebrală cu vârsta de 2 ani sau peste.

Un studiu dublu-orb, placebo controlat, multicentric (Studiul Y-55-52120-141) a fost realizat la copii cu deformări dinamice de picior equin cauzate de spasticitate la copiii cu paralizie cerebrală. Un total de 235 de pacienți naivi sau non-naivi la tratament cu toxină botulinică, cu un Scor Ashworth modificat (MAS) de grad 2 sau mai mare, au fost înrolați și au primit DYSPORT 10 unități / kg / picior, DYSPORT 15 unități / kg / picior sau placebo. Patruzeci și unu la sută dintre pacienți au fost tratați bilateral, rezultând o doză totală de DYSPORT fie de 20 unități / kg fie de 30 unități / kg. Parametrul principal de eficacitate a fost modificarea medie față de valoarea inițială în MAS în flexorii plantari ai gleznei în săptămâna 4. Variabilele secundare de eficacitate au fost media Examenului Medical Global, scorul medie și Evaluarea Medie a Țintei (GAS), scor la săptămâna 4. Pacienții au fost urmăriți timp de cel puțin 12 săptămâni post-tratament, până la un maxim de 28 de săptămâni. La finalizarea acestui studiu, pacienților li s-a oferit intrarea într-un studiu de extensie deschis (Studiul Y-55-52120-147).

Modificarea MAS de la bază în săptămâna 4 și săptămâna 12, PGA și GAS în săptămâna 4 și săptămâna 12 (Populație ITT)

Parametru	Placebo (N=77)	DYSPORT 10 U/kg/picior (N=79)	DYSPORT 15 U/kg/picior (N=79)
Modificarea mediei celor mai mici pătrate (CMMP) pornind de la valoarea de bază la scorul gleznă plantar MAS			
Săptămâna 4	-0.5	-0.9 **	-1.0 ***
Săptămâna 12	-0.5	-0.8 *	-1.0 ***
Scorul mediei celor mai mici pătrate pentru răspuns PGA la tratament [b]			
Săptămâna 4	0.7	1.5 ***	1.5 ***
Săptămâna 12	0.4	0.8 *	1.0 **
Scorul mediei celor mai mici pătrate GAS [a]			
Săptămâna 4	46.2	51.5 ***	50.9 **
Săptămâna 12	45.9	52.5 ***	50.5 *
* p≤ 0.05; **p≤ 0.003; *** p≤ 0.0006 comparat cu placebo; CMMP = cele mai mici pătrate			

[a] scorul GAS măsoară progresul spre obiectivele care au fost selectate pornind de la valoarea de bază dintr-o listă de 12 categorii. Cele mai selectate cinci obiective au fost modelul de mers îmbunătățit (70.2%), echilibru îmbunătățit (32.3%), frecvența scăzută a căderilor (31.1%), frecvența scăzută a împiedicărilor (19.6%) și anduranță îmbunătățită (17.0%)

În spasticitatea flexorilor plantari ai gleznei a fost observată îmbunătățire, care a fost evaluată prin scala Tardieu. Gradul de spasticitate (Y) a fost statistic semnificativ îmbunătățit comparativ cu placebo pentru ambele grupe care au primit tratament cu Dysport 10 U / kg / 15 și 15 U / kg / picior în săptămânile 4 și 12, și unghiul de captură (Xv3) a fost semnificativ pentru grupa care a primit 10 U / kg / picior Dysport în săptămâna 12 și atât în săptămâna 4 cât și în săptămâna 12 pentru grupa care a primit DYSPORT 15 U / kg / picior.

Ambele grupuri care au primit tratament cu DYSPORT, 10 U / kg / picior și 15 U / kg / picior, au demonstrat o îmbunătățire semnificativă fata de valoarea inițială a Scalei observaționale Gait (SOG), scorul global în săptămâna 4, în comparație cu placebo și un procent semnificativ statistic mai mare de pacienți au răspuns la tratament pentru contactul inițial cu piciorul pe SOG în săptămâna 4 și săptămâna 12.

Părinții au completat Modulul condiție specifică pentru CP pentru calitatea pediatrică a Inventarului Vieții. A existat o îmbunătățire semnificativă statistic față de valoarea inițială a oboselii, în săptămâna 12 la grupurile care au primit de tratament cu Dysport 10 U / kg / picior și 15 U / kg / picior, comparativ cu placebo. Nu există alte îmbunătățiri semnificative statistic care să fie observate în celelalte subscale.

La finalizarea acestui studiu, 216 pacienți au intrat un studiu de extensie deschis (Y 55 52120-147), în care aceștia ar putea primi din nou tratament în funcție de necesitățile observate clinic. S-a permis să fie injectați atât mușchii distali (gastrocnemian, solear și tibial posterior) cât și proximali (poplitei și adductori șold) , inclusiv injecțări pe mai multe niveluri. Eficacitatea a fost observată în sesiuni de tratament repetate de până la 1 an, evaluate cu MAS, PGA și GAS.

Spasticitatea focală a membrelor superioare la pacienții cu infirmitate motorie cerebrală pediatrică, cu vârsta de doi ani sau peste

Eficacitatea și siguranța Dysport în tratamentul spasticității membrelor superioare la copii a fost evaluată într-un studiu randomizat, multi-centru, dublu-orb, controlat, în care au fost administrate în membrele superioare doze de 8 U/kg și 16 U/kg în studiul selectat, care au fost comparate cu un grup de control de doze mici de 2 U/kg. Un total de 212 pacienți naivi la toxină botulinică sau non-naivi cu spasticitate la nivelul membrelor superioare datorată paraliziei cerebrale (scorul Ashworth modificat (MAS) ≥2 în grupul muscular principal țintă (GMPT)) au fost randomizați în studiu.

După tratamentul inițial, au putut fi administrate până la 3 tratamente suplimentare cu Dysport, în doze planificate fie de 8 U/kg, fie de 16 U/kg, deși investigatorul a putut alege să crească sau să scadă doza (dar fără să depășească 16 U/kg).

Doza totală de Dysport a fost injectată intramuscular în mușchii afectați ai membrelor superioare care au inclus GMPT, fie a flexorilor cotului, fie a flexorilor încheieturii, precum și a altor mușchi ai membrelor superioare, în conformitate cu caracteristicile bolii. Nu s-a permis administrarea a mai mult de 0,5 ml pe loc de injecție. Cu toate acestea, a fost permis mai mult de un loc de injecție per mușchi.

Variabila de eficacitate primară a fost schimbarea medie de la valoarea inițială de baza în MAS în GMPT în săptămâna 6. Variabilele secundare de eficacitate au fost Scorul mediu pentru evaluarea medicilor globală (PGA) și Scorul mediu de realizare a obiectivelor (GAS) în săptămâna 6.

Modificarea MAS de la valoarea de bază în săptămâna 6 și săptămâna 16 în Grupul muscular principal țintă(GMPT), PGA și GAS în săptămâna 6 și săptămâna 16 - Ciclul 1 de tratament (Populație Randomizată)

	Dysport 2 U/kg (N=71)	Dysport 8 U/kg (N=70)	Dysport 16 U/kg (N=71)
Scor GMPT MAS			
Săptămâna 6			
Modificarea mediei CMMP (95% IÎ)	-1.4 (-1.7, -1.2)	-1.9 (-2.1, -1.6)	-2.2 (-2.4, -2.0)
Diferența până la 2 U/kg (95% IÎ)		-0.4 (-0.8, -0.1)*	-0.8 (-1.1, -0.5)***
valoarea p		0.0093	<0.0001
Săptămâna 16			
Modificarea mediei CMMP (95% IÎ)	-0.9 (-1.2, -0.7)	-1.3 (-1.5, -1.0)	-1.5 (-1.7, -1.2)
Diferența până la 2 U/kg (95% IÎ)		-0.3 (-0.7, 0.0)	-0.8 (-1.1, -0.5)**
		0.0573	0.0008
Repondenți MAS, Săptămâna 6			
îmbunătățire ≥ 1 grad			
Număr de subiecți (%)	56 (78.9)	61 (87.1)	66 (93.0)
Probabilitate vs 2 U/kg (95% IÎ)		1.7 (0.7, 4.2)	4.6 (1.4, 15.4)*
valoarea p		0.2801	0.0132
îmbunătățire ≥ 2 grade, n (%)			
Număr de subiecți (%)	32 (45.1)	47 (67.1)	55 (77.5)
Probabilitate vs 2 U/kg (95% IÎ)		2.4 (1.2, 4.8)*	4.3 (2.0, 9.0)**
valoarea p		0.0129	0.0001
îmbunătățire ≥ 3 grade, n (%)			
Număr de subiecți (%)	14 (19.7)	25 (35.7)	35 (49.3)
Probabilitate vs 2 U/kg (95% IÎ)		2.3 (1.1, 5.1)*	4.2 (1.9, 9.0)**
valoarea p		0.0326	0.0003
Scor PGA			
Săptămâna 6			
Media CMMP (95% IÎ)	1.6 (1.4, 1.9)	2.0 (1.7, 2.2)	2.0 (1.7, 2.2)
Diferența până la 2 U/kg (95% IÎ)		0.3 (0.0, 0.7)	0.3 (0.0, 0.7)
valoarea p		0.0445	0.0447
Săptămâna 16			
Media CMMP (95% IÎ)	1.6 (1.3, 1.8)	1.5 (1.3, 1.8)	1.7 (1.5, 2.0)
Diferența până la 2 U/kg (95% IÎ)		-0.1 (-0.4, 0.3)	0.2 (-0.2, 0.5)
valoarea p		0.7797	0.3880
Total Scor GAS [a]			
Săptămâna 6			
Media CMMP (95% IÎ)	51.2 (48.8, 53.6)	51.4 (48.9, 53.8)	52.3 (49.8, 54.7)
Diferența până la 2 U/kg (95% IÎ)		0.2 (-3.2, 3.5)	1.1 (-2.2, 4.4)
valoarea p		0.9255	0.5150
Săptămâna 16			
Media CMMP (95% IÎ)	53.3 (50.6, 56.1)	52.8 (50.1, 55.6)	54.6 (51.8, 57.4)
Diferența până la 2 U/kg (95% IÎ)		-0.5 (-4.3, 3.3)	1.3 (-2.5, 5.0)
valoarea p		0.7862	0.5039

CMMP = cele mai mici pătrate
GMPT: Grupul muscular principal țintă (flexorii cotului sau flexorii încheieturii mâinii)

[a] Cele patru obiective primare cel mai des selectate au fost Atingerea, Prinderea și eliberarea, Utilizarea membrului ca ajutor pentru stabilizare și Implicarea mai mare a brațului afectat în activitățile zilnice.

A fost observată o îmbunătățire în spasticitatea GMPT - Grupul muscular principal țintă (flexorii cotului sau flexorii încheieturii mâinii), care a fost evaluată prin scala Tardieu.
Pentru flexorii cotului unghiul de captură (Xv3) a fost semnificativ îmbunătățit pentru tratamentul Dysport 8 U/kg si 16 U/kg în săptămânile 6 și 16 comparativ cu Dysport 2 U/kg. Gradul de spasticitate (Y) a fost statistic semnificativ pentru Dysport 16 U/kg în săptămânile 6 și 16 dar nu pentru Dysport 8 U/kg.

Pentru flexorii încheieturii mâinii Dysport 16 U/kg unghiul de captură (Xv3) a fost semnificativ îmbunătățit, precum si gradul de spasticitate (Y) în săptămâna 6 dar nu și în săptămâna 16. Dysport 8 U/kg nu a avut un efect statistic semnificativ comparativ cu Dysport 2 U/kg.

Rezultatele variabilelor de eficacitate primară și secundară au fost în plus susținute de rezultate pozitive în Modulul PC (paralizie cerebrală) al Inventarului Pediatric al Calității Vieții.

În primul ciclu de tratament, majoritatea subiecților tratați cu Dysport au fost tratați din nou până la săptămâna 28 (62,3% în grupul Dysport 8 U/kg și 61,4% în grupul Dysport 16 U/kg), deși mai mult de 24% dintre subiecți din ambele grupuri de tratament nu necesitaseră încă readministrarea tratamentului până în săptămâna 34.

Incontinență urinară din cauza hiperactivității neurogene a detrusorului:

Au fost efectuate două studii clinice pivot, multicentre, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu incontinență urinară din cauza hiperactivității neurogene a detrusorului. Toți pacienții utilizau deja cateterism pentru a-și goli în mod regulat vezica urinară și au fost tratați inadecvat cu terapii cu administrare orală; în cadrul tratamentului anterior la nivelul detrusorului, pacienților li se administrase toxină botulină sau nu utilizaseră toxină botulinică. În ambele studii, un total de 485 de pacienți cu leziuni ale măduvei spinării (N=341) sau pacienți cu scleroză multiplă (N=144) au fost randomizați pentru a li se administra fie Dysport 600 U (N=162), Dysport 800 U (N=161), fie placebo (N=162). Tratamentul a fost administrat cistoscopic sub forma a 30 de injecții la nivelul detrusorului, distribuite uniform, evitând trigonul. Profilaxia cu antibiotice a fost începută cu cel puțin 3 zile înainte de administrarea Dysport și a continuat timp de cel puțin 3 zile după administrarea Dysport. După tratamentul inițial, s-a permis ca pacienților să li se administreze tratamente suplimentare cu Dysport 600 U sau Dysport 800 U, pe baza criteriilor de repetare a tratamentului.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea de la momentul inițial la săptămâna 6 în ceea ce privește episoadele de incontinență urinară săptămânale. Criteriile secundare au inclus proporția de pacienți în săptămâna 6 fără episoade de incontinență urinară (reducere de 100%), modificarea volumului per eliminare de la momentul inițial la săptămâna 6, o gamă de parametri urodinamici (cistometrie de umplere), chestionarul privind calitatea vieții conform raportării pacientului cu incontinență (I-QOL; include comportamentul limitant, de evitare, impactul psihosocial și jena socială) și impresia globală a răspunsului la tratament.

Rezultatele studiilor pivot combinate sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Criterii primare și secundare în studiile pivot cumulate (populație randomizată)

	Placebo (N=162)	Dysport 600 U (N=162)	Dysport 800 U (N=161)
Episoade săptămânale de incontinență urinară			
Săptămâna 2			
modificarea medie CMMP (ES)	-11.3 (1.4)	-19.9 (1.4)	21.9 (1.4)
Diferența față de placebo (IÎ 95%)		-8.6 (-12.2, -4.9)	-10.6 (-14.3, -7.0)
valoarea p		<0.0001	<0.0001
Săptămâna 6			
modificarea medie CMMP (ES)	-12.7 (1.4)	-22.7 (1.3)	-23.6 (1.3)
Diferența față de placebo (IÎ 95%)		-10.0 (-13.5, -6.5)	-10.9 (-14.4, -7.4)
valoarea p		<0.0001	<0.0001
	-9.2 (1.5)	-20.4 (1.5)	-22.8 (1.5)

Săptămâna 12 modificarea medie CMMP (ES) Diferența față de placebo (IÎ 95%) valoarea p		-11.3 (-15.2, -7.3) <0.0001	-13.6 (-17.6, -9.7) <0.0001
Fără episoade de incontinență urinară, Săptămâna 6[a] Proporția subiecților Raportul probabilităților față de placebo (IÎ 95%) valoarea p	2.9%	36.1% 18.9 (6.9, 51.9) <0.0001	28.8% 15.5 (5.6, 42.9) <0.0001
Capacitate cistometrică maximă (mL), Săptămâna 6 [b] modificarea medie CMMP (ES) Diferența față de placebo (IÎ 95%) valoarea p	-4.0 (13.9)	164.6 (13.6) 168.5 (132.4, 204.7) <0.0001	175.8 (13.7) 179.8 (143.5, 216.1) <0.0001
Fără contracții involuntare ale detrusorului, Săptămâna 6 [b] Proporția subiecților Raportul probabilităților față de placebo (IÎ 95%) valoarea p	6.6%	44.0% 11.9 (5.3, 26.6) <0.0001	55.0% 18.6 (8.3, 41.7) <0.0001
Volumul la prima contracție involuntară a detrusorului (mL), Săptămâna 6 [b] modificarea medie CMMP (ES) Diferența față de placebo (IÎ 95%) valoarea p	12.3 (14.7)	166.4 (14.4) 154.1 (116.0, 192.1) <0.0001	191.2 (14.6) 178.9 (140.4, 217.5) <0.0001
Presiunea maximă a detrusorului în timpul depozitării (cmH2O), Săptămâna 6 [b] modificarea medie CMMP (ES) Diferența față de placebo (IÎ 95%) valoarea p	-4.9 (2.3)	-33.1 (2.2) -28.2 (-34.0, -22.3) <0.0001	-35.4 (2.2) -30.4 (-36.3, -24.5) <0.0001
Scorul total I-QOL [c], Săptămâna 6 modificarea medie CMMP (ES) Diferența față de placebo (IÎ 95%) valoarea p	7.1 (1.8)	22.1 (1.8) 15.0 (10.4, 19.6) <0.0001	22.2 (1.7) 15.1 (10.5, 19.7) <0.0001

I-QOL = calitatea vieții legată de incontinență; CMMP = cel mai mic pătrat; ES = Eroare standard

[a] Proporția de pacienți care au obținut o reducere de cel puțin 75% față de valoarea inițială în săptămâna 6 a episoadelor de incontinență a fost de 62,5% și de 57,6% în grupurile de tratament cu Dysport 600 U și, respectiv,cu Dysport 800 U, comparativ cu 15,0% în grupul cu administrare de placebo. Proporțiile corespunzătoare care au obținut o reducere de cel puțin 50% au fost de 73,6% și de 67,6%, față de 34,3%.

[b] Pe baza populației urodinamice (N=447), ca urodinamică specifică studiului, care nu a fost efectuată la toți pacienții: N=148 (placebo), N=153 (Dysport 600 U), N=146 (Dysport 800 U)
[c] Scala scorului total I-QOL variază de la 0 (problemă maximă) la 100 (nicio problemă). Diferența minim importantă raportată pentru scorul total I-QOL pentru populația cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului este de 11 puncte. Îmbunătățiri semnificative în comparație cu placebo au fost, de asemenea, observate pentru fiecare domeniu individual al scorului (comportament limitant de evitare, impact psihosocial și jenă socială)

De asemenea, au fost observate îmbunătățiri semnificative față de placebo în ceea ce privește modificarea față de valoarea inițială, în cele două grupuri de tratament cu Dysport pentru volumul per eliminare și parametrul urodinamic al complianței detrusorului. În plus față de calitatea vieții conform raportării pacientului cu incontinență, măsurată prin chestionarul I-QOL, impresia globală a pacientului cu privire la răspunsul la tratament, măsurată prin scara de evaluare cu 7 puncte (de la „foarte mult mai bine" la „foarte mult mai rău") a arătat un răspuns semnificativ mai bun după tratamentul cu Dysport în comparație cu placebo.

Pentru toate criteriile de evaluare a eficacității, pacienții au prezentat un răspuns consistent la repetarea tratamentului cu Dysport; au fost 426 de subiecți care au utilizat cel puțin 1 ciclu de tratament, 217 de subiecți care au utilizat cel puțin 2 cicluri și 76 de subiecți care au utilizat cel puțin 3 cicluri de tratament cu Dysport. Scăderea medie a episoadelor săptămânale de incontinență urinară în săptămâna 6 pe parcursul ciclurilor de tratament cu Dysport a fost de la -21,2 la -22,3 pentru Dysport 600 U și de la -21,3 la -23,7 pentru Dysport 800 U.

Timpul mediu până la repetarea tratamentului a fost de 39 până la 47 de săptămâni după administrarea tratamentului inițial cu Dysport, deși mai mult de 40% dintre subiecți nu repetaseră tratamentul la momentul de evaluare de la 48 de săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile de farmacocinetică cu toxină botulinică pun probleme în studiile la animale datorită potenţei ridicate, a dozelor mici implicate, a greutăţii moleculare mari a compusului şi dificultăţilor de etichetare a toxinei pentru a se obţine o activitate specifică suficient de mare.
Studiile în care s-a utilizat toxina etichetată I125 au evidenţiat că receptorul este specific şi saturabil, iar densitatea ridicată a receptorilor toxinei este un factor ce contribuie la creşterea potenţei.
Răspunsurile la diferite doze şi perioade de timp la maimuţă au evidenţiat că la doze mici apare o întârziere de 2-3 zile cu efect maxim observat la 5-6 zile după injectare.
Durata acţiunii, măsurată prin schimbări ale aliniamentului ocular şi a paraliziei muşchilor a variat între 2 săptămâni şi 8 luni. Acest comportament este observat şi la om şi este atribuit procesului de legare, de internalizare şi modificare a joncţiunii neuromusculare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrare intramusculară (mușchi striați).

Nu au fost efectuate studii cu Dysport cu privire la potenţialul teratogen şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere.
Într-un studiu de toxicitate cronică efectuat la șobolani, de până la 12 de unități/animal, nu au existat semne de toxicitate sistemică. Studiile de toxicitate efectuate pe femele însărcinate de şobolani şi iepuri asupra reproducerii, prin administrarea zilnică a unei injecţii i.m. cu complex hemaglutinin – toxină botulinică de tip A *Clostridium botulinum*, în doză de 79 unităţi/kg şi 42 unităţi/kg la şobolani respectiv iepuri, nu au arătat potenţial toxic embrio-fetal. Toxicitate maternă severă asociată cu pierderea sarcinii au fost observate la doze ridicate la ambele specii. Complexul hemaglutinin – toxină botulinică de tip A *Clostridium botulinum* a demonstrat lipsa activităţii teratogene în studiile efectuate pe şobolani şi iepuri; de asemenea nu au fost observate efecte în studiile pre şi post-natale facute pe

generaţia F1 la şobolani. Fertilitatea la masculi şi femele a fost redusă datorită împerecherii reduse datorate paraliziei musculare apărute la doze ridicate.
Într-un studiu de toxicitate juvenilă, șobolanii tratați săptămânal de la vârsta de înțărcare în ziua postnatală 21 până la 13 săptămâni, cu vârsta comparabilă cu copii cu vârsta de 2 ani , până la adulți tineri (11 administrări în peste 10 săptămâni, până la doza totală de aproximativ 33U / kg) nu prezintă efecte adverse asupra creșterii postnatale (inclusiv evaluarea scheletică), a reproducerii , neurologice și de dezvoltare a neurocomportamentală.
Efectele asupra reproducerii şi studiile asupra toxicităţii non-clinice juvenile și cronice au fost limitate la modificarile asupra muşchilor injectaţi în relaţie cu mecanismul de acţiune al complexului hemaglutinin – toxină botulinică de tip A *Clostridium botulinum*.
În urma injectării complexului hemaglutinin – toxină botulinică de tip A *Clostridium botulinum* în ochiul de şobolan nu au fost observate iritaţii oculare.

Administrare la nivelul detrusorului

În studiile de toxicitate cu doză unică efectuate la șobolani și maimuțe, nu s-au găsit rezultate legate de prezența toxinei *Clostridium botulinum de tip* A în vezică, la oricare dintre dozele testate. La doze mai mari decît doza la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) de 67 U/kg la șobolani și 40 U/kg la maimuțe, au fost raportate la ambele specii scăderea greutății corporale, reducerea activității și semne de detresă respiratorie. Aceste semne indică toxicitate sistemică și au fost observate și în studiile preclinice efectuate pentru a evalua siguranța toxinei *Clostridium botulinum* de tip A în cazul administării la nivelul mușchilor striați.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Albumină umană
Lactoză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Dysport nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale cu excepţia celor menţionate la pct. 4.2.
Nu a fost studiată incompatibilitatea cu alte produse cu excepţia celor menţionate la pct. 4.2.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul în ambalajul intact: 2 ani
Soluţia reconstituită:
Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la 2°- 8°C.
Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, datele și condițiile de păstrare în utilizare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Medicamentul în ambalajul intact:
A se păstra la temperaturi între 2°C-8°C (la frigider), în ambalajul original.
Flacoanele nedeschise de Dysport pot fi utilizate după o singură expunere la temperaturi de până la 25^0C timp de până la 72 ore, după care flacoanul nedeschis trebuie păstrat la frigider (2°C-8°C) pe durata termenului de valabilitate.
A nu se congela.
Soluţia reconstituită:
Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră cu pulbere pentru soluţie injectabilă, cu dop din bromobutil şi sigiliu din aluminiu.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Toxina botulinică este foarte sensibilă la acţiunea căldurii şi a câtorva produse chimice.
Orice material rezidual trebuie şters:

- fie utilizând un material absorbant impregnat cu o soluţie de hipoclorit de sodiu (înălbitor), în cazul pulberii
- fie cu un material uscat, absorbant, în cazul produsului reconstituit

Suprafaţa contaminată trebuie curăţată utilizând un material absorbant impregnat cu o soluţie de hipoclorit de sodiu (înălbitor), apoi uscată.
Dacă flaconul este spart, procedaţi cum a fost indicat mai sus. Colectaţi cu grijă bucăţile de sticlă spartă şi ştergeţi produsul, fără a vă tăia pielea.
Dacă produsul intră în contact cu pielea, spălaţi cu o soluţie de hipoclorit de sodiu (înălbitor) apoi clatiţi cu apă din abundenţă.
Dacă produsul intra în contact cu ochii, clatiţi cu apă din abundenţă sau cu o soluţie specială de spălat ochii.
În cazul rănirii (tăietură sau autoinjectare), procedaţi aşa cum a fost indicat mai sus şi luaţi măsurile medicale adecvate ţinând cont de doza injectată.

Instrucțiuni de reconstituire

În cazul spasticității la copii cu infirmitate motorie cerebrală, care este dozată cu ajutorul unității per greutate corporală, diluarea suplimentară poate fi necesară pentru a obține volumul final pentru injectare.

Instrucțiunile de reconstituire sunt specifice flacoanelor de 500 unități. Aceste volume determină concentrații specifice utilizării pentru fiecare indicație terapeutică, cu excepția indicației de incontinență urinară datorată hiperactivității detrusorului neurogen pentru care există instrucțiuni specifice (vezi mai jos).

Doza rezultată Unități per mL	Diluent* per flacon de 500 unități
500 Unități	1 mL
200 Unități	2.5 mL
100 Unități	5 mL

*Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9%) fără conservanți

Pentru spasticitatea pediatrică la nivelul membrelor inferioare, care este dozată cu ajutorul unității per greutate corporală, diluarea suplimentară poate fi necesară pentru a obține volumul final pentru injectare.

<u>Instrucţiuni de diluare pentru incontinența urinară din cauza hiperactivității neurogene a detrusorului:</u>
Rezultatul general în urma preparării este acela de a obține necesarul de 15 ml soluție reconstituită de Dysport pentru injectare, împărțit în mod egal între două seringi de 10 ml, fiecare seringă conținând 7,5 ml de Dysport reconstituit la aceeași concentrație.
După reconstituire în seringă, medicamentul trebuie utilizat imediat.
<u>Instrucțiuni de diluare pentru flacoanele de 500 U</u>

- **Pentru o doză de 600 U**: reconstituiți două flacoane de 500 U fiecare cu 2,5 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml fără conservanți. În prima seringă de 10 ml extrageți 1,5 ml din primul flacon și în a doua seringă de 10 ml extrageți 1,5 ml din al doilea flacon.

Finalizați reconstituirea prin adăugarea a 6 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml fără conservanți în ambele seringi și amestecați ușor.

Acest lucru va avea ca rezultat două seringi de 10 ml, fiecare conținând 7,5 ml, asigurând o doză totală de 600 U de Dysport soluție reconstituită.

• **Pentru o doză de 800 U**: reconstituiţi două flacoane de 500 U fiecare cu 2,5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml fără conservanţi. În prima seringă de 10 ml extrageți 2 ml din primul flacon și în a doua seringă de 10 ml extrageți 2 ml din al doilea flacon. Se continuă reconstituirea prin adăugarea a 5,5 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml fără conservanți în ambele seringi și amestecați ușor.

Acest lucru va avea ca rezultat două seringi de 10 ml, fiecare conținând 7,5 ml, asigurând o doză totală de 800 U de Dysport soluție reconstituită

Recomandări pentru eliminarea materialelor contaminate

- Acele, seringile şi flacoanele (care nu trebuie golite) după folosire trebuie depuse în containere speciale pentru a fi incinerate
- Materialele contaminate (materialele absorbante, măşti, resturile de fiolă) trebuie depuse într-un recipient ce nu poate fi străpuns, pentru a fi incinerat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IPSEN PHARMA
70 rue Balard
75015 Paris, Franţa

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10661/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2026.