

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dysport 500 U
prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 injekčná liekovka obsahuje 500 jednotiek (U) hemaglutinínového komplexu botulínového toxínu typu A.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.
Biely sterilný prášok vo forme peletu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dysport 500 U je indikovaný na:

- symptomatickú liečbu fokálnej spasticity horných končatín u dospelých,
- symptomatickú liečbu fokálnej spasticity členkového kĺbu u dospelých po mozgovej príhode alebo traumatickom poškodení mozgu,
- dynamickú deformitu nohy (pes equinus) na podklade spasticity u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou (DMO) od 2 rokov alebo starších,
- symptomatickú liečbu fokálnej spasticity horných končatín u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou od 2 rokov alebo starších,
- spastickú torticollis u dospelých,
- blefarospazmus u dospelých,
- hemifaciálny spazmus u dospelých,
- axilárnu hyperhidrózu,
- liečbu inkontinencie moču u dospelých s nadmernou aktivitou svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu z dôsledku poranenia miechy (traumatického alebo iného) alebo sklerózy multiplex, ktorí si pravidelne vykonávajú čistú intermitentnú katetrizáciu.

Poznámka:

Pred začatím liečby liekom Dysport 500 U má byť pacient informovaný, že sú k dispozícii aj iné možnosti liečby (medicínske, chirurgické) a že nie všetci pacienti zareagujú na liečbu liekom Dysport. Rovnako môže u niektorých pacientov nastať len čiastočné zmiernenie príznakov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dysport 500 U má byť podávaný len náležite zaškolenými lekármi.

Jednotky uvedené pre liek Dysport 500 U sú špecifické pre tento liek a nie sú zameniteľné s inými liekmi obsahujúcimi botulínový toxín.

Pred prepichnutím septa injekčnej liekovky sa má obnažená stredná časť gumenej zátky ihneď očistiť alkoholom. Majú sa použiť sterilné injekčné ihly veľkosti 23 alebo 25 G (gauge).

Pokyny na riedenie injekčných liekoviek sú špecifické pre každú jednotlivú injekčnú liekovku obsahujúcu 300 jednotiek a 500 jednotiek. Tieto objemy poskytujú koncentrácie špecifické pre použitie pri jednotlivých indikáciách.

Výsledná dávka jednotky/ml	Množstvo rozpúšťadla* pre injekčnú liekovku s obsahom 500 jednotiek	Množstvo rozpúšťadla* pre injekčnú liekovku s obsahom 300 jednotiek
500 jednotiek/ml	1,0 ml	0,6 ml
200 jednotiek/ml	2,5 ml	1,5 ml
100 jednotiek/ml	5,0 ml	3,0 ml

* 0,9 % roztok chloridu sodného bez konzervačných látok

Na liečbu spasticity u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou, pri ktorej je dávkovanie jednotiek prispôbené telesnej hmotnosti, sa na dosiahnutie výsledného objemu injekcie môže vyžadovať ďalšie riedenie.

Symptomatická liečba fokálnej spasticity u dospelých

Horné končatiny

Dávkovanie

Dávkovanie pri úvodných a následných ošetreniach má byť prispôbené individuálne na základe veľkosti, počtu a polohy postihnutých svalov, závažnosti spasticity, prítomnosti miestnej svalovej slabosti, odpovede pacienta na predchádzajúcu liečbu a/alebo výskytu nežiaducich udalostí po podaní lieku Dysport v anamnéze. V klinických skúšaniach boli dávky 500 jednotiek, 1 000 jednotiek a 1 500 jednotiek pri daných ošetreniach rozdelené medzi vybrané svaly, ako je uvedené nižšie. Dávky vyššie ako 1 000 jednotiek a až do 1 500 jednotiek sa môžu podať v prípade, ak sa liek podáva zároveň aj do ramenného svalu.

Do jedného miesta podania sa zvyčajne nepodáva viac ako 1 ml. Dávky presahujúce 1 500 jednotiek lieku Dysport sa pri liečbe spasticity horných končatín u dospelých neskúmali.

Sval, do ktorého sa má podať injekcia	Odporúčaná dávka lieku Dysport (U)
<i>Flexor carpi radialis</i> (FCR)	100 - 200 U
<i>Flexor carpi ulnaris</i> (FCU)	100 - 200 U
<i>Flexor digitorum profundus</i> (FDP)	100 - 200 U
<i>Flexor digitorum superficialis</i> (FDS)	100 - 200 U
<i>Flexor Pollicis Longus</i>	100 - 200 U
<i>Adductor Pollicis</i>	25 - 50 U
<i>Brachialis</i>	200 - 400 U
<i>Brachioradialis</i>	100 - 200 U
<i>Biceps Brachii</i> (BB)	200 - 400 U
<i>Pronator Teres</i>	100 - 200 U
<i>Triceps Brachii</i> (dlhá hlava)	150 - 300 U
<i>Pectoralis Major</i>	150 - 300 U
<i>Subscapularis</i>	150 - 300 U
<i>Latissimus Dorsi</i>	150 - 300 U

Hoci je aktuálnu polohu miesta na podanie injekcie možné určiť palpačne, na určenie miesta na podanie injekcie sa odporúča použiť techniky navádzania injekcie ako je napr. elektromyografia, elektrická stimulácia alebo ultrazvuk.

Liečba liekom Dysport sa má opätovne podať po odoznení účinku predchádzajúcej injekcie, ale nie skôr ako 12 týždňov od predchádzajúcej injekcie. Väčšina pacientov v klinických štúdiách bola opakovane liečená medzi 12. – 16. týždňom, u niektorých pacientov však odpoveď na liečbu pretrvávala dlhšie, t. j. 20 týždňov. Na základe stupňa a povahy svalovej spasticity v čase opätovného podania injekcie sa môžu vyžadovať zmeny v dávke lieku Dysport a obmena svalov, do ktorých sa má liek podať. Klinické zlepšenie je možné očakávať jeden týždeň po podaní lieku Dysport.

Dolné končatiny

Dávkovanie

Pri jednom ošetrení je možné intramuskulárne podať dávky až do 1 500 jednotiek. Presné dávkovanie pri úvodných a následných ošetreniach má byť prispôbené individuálne na základe veľkosti a počtu postihnutých svalov, závažnosti spasticity, ako aj na základe zváženého prítomnosti miestnej svalovej slabosti a odpovede pacienta na predchádzajúcu liečbu. Celková dávka však nemá presiahnuť 1 500 jednotiek. Do jedného miesta podania sa zvyčajne nepodáva viac ako 1 ml.

Sval	Odporúčaná dávka lieku Dysport (U)	Počet miest na podanie injekcie na sval
Distálne		
<i>Soleus</i>	300 – 550 U	2 - 4
<i>Gastrocnemius</i>		
mediálny	100 – 450 U	1 - 3
laterálny	100 – 450 U	1 - 3
<i>Tibialis posterior</i>	100 – 250 U	1 - 3
<i>Flexor digitorum longus</i>	50 – 200 U	1 - 2
<i>Flexor digitorum brevis</i>	50 – 200 U	1 - 2
<i>Flexor hallucis longus</i>	50 – 200 U	1 - 2
<i>Flexor hallucis brevis</i>	50 – 100 U	1 - 2

Na základe stupňa a povahy svalovej spasticity v čase opätovného podania injekcie sa môžu vyžadovať zmeny v dávke lieku Dysport 500 U a obmena svalov, do ktorých sa má liek podať.

Hoci je aktuálnu polohu miesta na podanie injekcie možné určiť palpačne, na určenie miesta na podanie injekcie sa odporúča použiť techniky navádzania injekcie ako je napr. elektromyografia, elektrická stimulácia alebo ultrazvuk.

Liečba liekom Dysport 500 U sa má opätovne podať každých 12 až 16 týždňov alebo v dlhšom intervale, ak to je potrebné na základe návratu klinických príznakov, a nie skôr ako 12 týždňov od predchádzajúcej injekcie.

Horné a dolné končatiny

Ak sa vyžaduje liečba horných a dolných končatín počas toho istého ošetrenia, dávka lieku Dysport, ktorá sa má injekčne podať do každej končatiny, sa má prispôsobiť individuálnym potrebám, bez presiahnutia celkovej dávky 1 500 jednotiek.

Starší pacienti (≥ 65 rokov): klinická skúsenosť nepotvrdila rozdiely v odpovedi na liečbu medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi. Vo všeobecnosti je potrebné starších pacientov sledovať s cieľom zhodnotiť u nich znášanlivosť liečby hemaglutinínovým komplexom botulínového toxínu typu A z dôvodu vyššieho počtu sprievodných ochorení a užívania iných liekov.

Spôsob podávania

Pri liečbe fokálnej spasticity horných a/alebo dolných končatín u dospelých sa liek Dysport rekonštituuje pridaním 0,9 % roztoku chloridu sodného na injekcie, aby vznikol roztok s koncentráciou 100 jednotiek, 200 jednotiek alebo 500 jednotiek v 1 ml lieku Dysport. Dysport sa do svalov podáva formou intramuskulárnej injekcie ako je uvedené vyššie.

Spastická torticollis

Dávkovanie

Dávky odporúčané na liečbu torticollis sa vzťahujú na dospelých v každom veku za predpokladu, že majú normálnu telesnú hmotnosť bez prejavu zníženia svalovej hmoty v oblasti krku. U pacientov s výraznou podváhou alebo u starších pacientov s možným znížením objemu svalovej hmoty, môže byť potrebné dávku znížiť.

Úvodná odporúčaná dávka na liečbu spastickej torticollis u jedného pacienta je 500 jednotiek, ktorá sa injekčne podáva ako rozdelená dávka do dvoch alebo troch najaktívnejších svalov na krku.

Pri následnom podaní je možné dávky upraviť na základe klinickej odpovede a pozorovaných nežiaducich účinkov. Odporúčajú sa dávky pohybujúce sa v rozmedzí 250 jednotiek – 1 000 jednotiek. Maximálna podaná dávka nesmie presiahnuť 1 000 jednotiek. Vymiznutie príznakov torticollis je možné očakávať do jedného týždňa od podania injekcie. Injekcie je možné opakovane podávať približne každých 16 týždňov alebo ako sa to vyžaduje na udržanie odpovede, ale nie častejšie ako každých 12 týždňov.

Pri rotačnom torticollis sa 500 jednotiek odporúča rozdeliť nasledovne: 350 jednotiek podaných do *musculus splenius capitis* ipsilaterálne k smeru rotácie brady alebo hlavy a 150 jednotiek do *musculus sternocleidomastoideus* kontralaterálne k rotácii.

Pri laterocollis sa 500 jednotiek odporúča rozdeliť nasledovne: 350 jednotiek podaných do ipsilaterálneho *musculus splenius capitis* a 150 jednotiek do ipsilaterálneho *musculus sternocleidomastoideus*. V prípadoch spojených s eleváciou ramena sa môže vyžadovať aj liečba ipsilaterálneho *musculus trapezoideus* alebo *musculus levator scapulae* podľa viditeľnej hypertrofie svalu alebo nálezov na elektromyograme (EMG). Pokiaľ je potrebné podať injekciu do troch svalov, 500 jednotiek sa odporúča rozdeliť nasledovne: 300 jednotiek do *musculus splenius capitis*, 100 jednotiek do *musculus sternocleidomastoideus* a 100 jednotiek do tretieho svalu.

Pri retrocollis sa 500 jednotiek rozdelí podaním 250 jednotiek do každého *musculus splenius capitis*. Pri obojstrannej injekcii do *musculus splenius* sa môže zvýšiť riziko slabosti svalov na krku.

Pri všetkých ostatných formách torticollis je potrebné poradiť sa so špecialistom a vyhodnotiť EMG s cieľom identifikovať a liečiť najaktívnejšie svaly. EMG sa má používať diagnosticky pri všetkých komplexných prípadoch torticollis, pri opätovnom prehodnotení nekomplikovaných prípadov, kedy liečba nevedla k uspokojivému výsledku a pri navádzaní injekcie do hlbokých svalov a u pacientov s nadváhou, u ktorých je náročné nahmatať svaly na krku.

Deti:

Bezpečnosť a účinnosť lieku Dysport 500 U pri liečbe spastickej torticollis u detí nebola preukázaná.

Spôsob podávania

Pri liečbe spastickej torticollis sa liek Dysport 500 U rekonštituuje pridaním 1 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného na injekcie, aby vznikol roztok s koncentráciou 500 jednotiek v 1 ml lieku Dysport. Pri liečbe spastickej torticollis sa Dysport podáva intramuskulárnou injekciou, ako je uvedené vyššie.

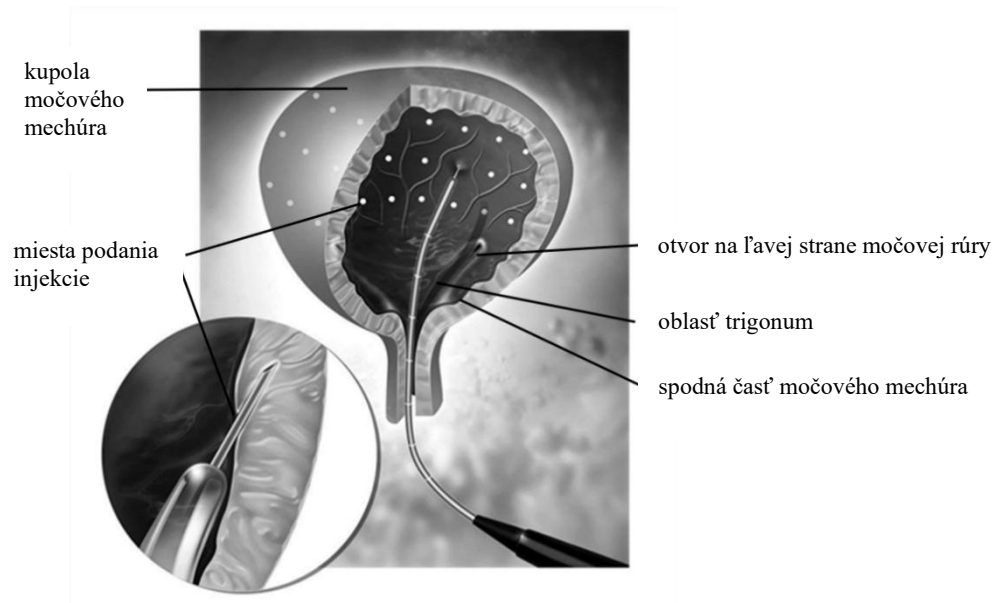
Inkontinencia moču v dôsledku nadmernej aktivity svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 600 jednotiek. V prípade nedostatočnej odpovede alebo u pacientov so závažnými prejavmi ochorenia (napr. na základe závažnosti prejavov a príznakov a/alebo urodynamických parametrov) sa môže použiť dávka 800 jednotiek.

Dysport sa má podávať pacientom, ktorí si pravidelne vykonávajú čistú intermitentnú katetrizáciu.

Celková podávaná dávka sa má rozdeliť do 30 injekcií podávaných do svaloviny močového mechúra rovnomerne rozdelených do celej svaloviny močového mechúra mimo oblasť trigona. Dysport sa injekčne podáva pomocou ohybného alebo rigidného cystoskopu a každá injekcia sa má podať do hĺbky približne 2 mm s podaním 0,5 ml do každého miesta. Pri poslednej injekcii sa má injekčne podať približne 0,5 ml sterilného fyziologického roztoku, aby sa zaistilo, že bola podaná plná dávka.



S profylaktickou liečbou antibiotikami sa má začať v súlade s miestnymi usmerneniami a protokolmi alebo podľa používania v klinických štúdiách (pozri časť 5.1).

Minimálne 3 dni pred podaním lieku Dysport je potrebné vysadiť antikoagulanciá a opätovne ich nasadiť v deň po podaní. Na základe odporúčania lekára sa môžu podať heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou 24 hodín pred podaním lieku Dysport.

Pred podaním injekcie sa do močovej rúry môže podať lokálne anestetikum alebo naniesť lubrikačný gél na uľahčenie zavedenia cystoskopu. Ak je to potrebné, môže sa použiť buď intravezikálna instilácia nariedeného anestetika (so sedáciou alebo bez nej) alebo celková anestézia. Ak sa použije instilácia lokálneho anestetika, pred pokračovaním v podaní injekcií do svaloviny močového mechúra sa má roztok lokálneho anestetika z močového mechúra vyprázdniť, močový mechúr sa má následne prepláchnuť fyziologickým roztokom a opätovne vyprázdniť.

Pred podaním injekcií sa má do močového mechúra instilovať dostatočný objem fyziologického roztoku, aby sa dosiahla adekvátna vizualizácia na podanie injekcií.

Po podaní všetkých 30 injekcií do svaloviny močového mechúra sa má fyziologický roztok použitý na vizualizáciu steny močového mechúra vyprázdniť. Po podaní injekcií je potrebné pacienta sledovať počas minimálne 30 minút.

Nástup účinku sa zvyčajne pozoruje do 2 týždňov od podania liečby. Opakovaná liečba sa má podať v prípade, ak účinok predchádzajúcej liečby odoznel, nie však skôr ako 12 týždňov od predchádzajúcej liečby. Medián času do opakovanej liečby u pacientov liečených liekom Dysport v klinických štúdiách (pozri časť 5.1) bol v rozmedzí 39 až 47 týždňov, hoci sa môže objaviť dlhšie trvanie odpovede, pretože u viac ako 40 % pacientov nebola opakovaná liečba podaná do 48. týždňa.

Deti: bezpečnosť a účinnosť lieku Dysport pri liečbe inkontinencie moču z dôvodu NDO u detí (mladších ako 18 rokov) nebola stanovená.

Spôsob podávania

Počas liečby inkontinencie moču z dôvodu nadmernej aktivity svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu sa liek Dysport rekonštituuje roztokom chloridu sodného na injekcie (0,9 %), aby vzniklo 15 ml roztoku obsahujúceho buď 600 jednotiek alebo 800 jednotiek. Ďalšie pokyny pre konštitúciu, pozri časť 6.6.

Dysport sa podáva injekčne do svaloviny močového mechúra ako je uvedené vyššie.

Fokálna spasticita u detí vo veku 2 roky alebo starších

Dynamická deformita nohy (pes equinus) na podklade spasticity u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou

Dávkovanie

Dávkovanie pri úvodných a následných ošetrovaniach má byť individuálne prispôsobené na základe veľkosti, počtu a polohy postihnutých svalov, závažnosti spasticity, prítomnosti miestnej svalovej slabosti, odpovede pacienta na predchádzajúcu liečbu a/alebo výskytu nežiaducich udalostí na botulínový toxín v anamnéze.

Maximálna celková dávka lieku Dysport 500 jednotiek podaná pri jednom ošetrovaní nesmie presiahnuť 15 jednotiek/kg pri jednostrannej injekcii do dolnej končatiny alebo 30 jednotiek/kg pri bilaterálnej injekcii. Okrem toho, celková podaná dávka pri jednom liečebnom ošetrovaní nesmie presiahnuť 1 000 jednotiek alebo 30 jednotiek/kg podľa toho, čo je nižšie. Celková podaná dávka sa má rozdeliť medzi postihnuté spastické svaly dolnej končatiny (dolných končatín). Ak je to možné, dávka sa má rozdeliť do viac ako 1 miesta na podanie injekcie v každom svalu. Do jedného miesta podania sa nemá podávať viac ako 0,5 ml lieku Dysport 500 jednotiek. Odporúčané dávkovania pozri v tabuľke (nižšie).

Sval	Odporúčaná dávka na sval/nohu (U/kg telesnej hmotnosti)	Počet miest na podanie injekcie na sval
Distálne		
<i>m. gastrocnemius</i>	5 až 15 U/kg	do 4
<i>m. soleus</i>	4 až 6 U/kg	do 2
<i>m. tibialis posterior</i>	3 až 5 U/kg	do 2
Celková dávka	až do 15 U/kg/dolná končatina	

Hoci je aktuálnu polohu miesta na podanie injekcie možné určiť palpačne, na určenie miest na podanie injekcie sa odporúča použiť techniky navádzania injekcie ako je napr. elektromyografia, elektrická stimulácia alebo ultrazvuk.

Liečba liekom Dysport 500 jednotiek sa má opätovne podať po odoznení účinku predchádzajúcej injekcie, ale nie skôr ako 12 týždňov od predchádzajúcej injekcie. Väčšina pacientov v klinických štúdiách bola opakovane ošetrovaná medzi 16. – 22. týždňom, u niektorých pacientov však odpoveď liečbu pretrvávala dlhšie, t. j. 28 týždňov. Na základe stupňa a povahy svalovej spasticity v čase opätovného podania injekcie sa môžu vyžadovať zmeny v dávke lieku Dysport a obmena svalov, do ktorých sa má liek podať.

Fokálna spasticita horných končatín u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou

Dávkovanie

Dávkovanie pri úvodných a následných ošetrovaniach má byť individuálne prispôsobené na základe veľkosti, počtu a polohy postihnutých svalov, závažnosti spasticity, prítomnosti miestnej svalovej slabosti, odpovede pacienta na predchádzajúcu liečbu a/alebo výskytu nežiaducich udalostí na botulínový toxín v anamnéze.

Maximálna dávka lieku Dysport podaná pri jednom ošetrovaní a jednostrannej injekcii nesmie presiahnuť 16 jednotiek/kg alebo 640 jednotiek, podľa toho, čo je nižšie. Pri bilaterálnej injekcii maximálna dávka lieku Dysport podaná pri jednom ošetrovaní nesmie presiahnuť 21 jednotiek/kg alebo 840 jednotiek, podľa toho, čo je nižšie. Celková podaná dávka sa má rozdeliť medzi postihnuté spastické svaly hornej končatiny (horných končatín). Do jedného miesta podania sa nemá podať viac

ako 0,5 ml lieku Dysport do jedného miesta na podanie injekcie. Odporúčané dávkovanie pozri v tabuľke nižšie:

Dávkovanie lieku Dysport podľa svalu pri spasticite horných končatín u pediatrických pacientov

Sval	Rozmedzie odporúčanej dávky na sval/na dolnú končatinu (U/kg telesnej hmotnosti)	Počet miest na podanie injekcie na sval
Distálne		
<i>m. brachialis</i>	3 až 6 U/kg	do 2
<i>m. brachioradialis</i>	1,5 až 3 U/kg	1
<i>m. biceps brachii</i>	3 až 6 U/kg	do 2
<i>m. pronator teres</i>	1 až 2 U/kg	1
<i>m. pronator quadratus</i>	0,5 až 1 U/kg	1
<i>m. flexor carpi radialis</i>	2 až 4 U/kg	do 2
<i>m. flexor carpi ulnaris</i>	1,5 až 3 U/kg	1
<i>m. flexor digitorum profundus</i>	1 až 2 U/kg	1
<i>m. flexor digitorum superficialis</i>	1,5 až 3 U/kg	do 4
<i>m. flexor pollicis brevis/opponens pollicis</i>	0,5 až 1 U/kg	1
<i>m. adductor pollicis</i>	0,5 až 1 U/kg	1
Celková dávka	Až do 16 jednotiek/kg v prípade jednej hornej končatiny (a nesmie presiahnuť 21 jednotiek/kg pri injekcii do oboch horných končatín).	

Hoci je aktuálnu polohu miesta na podanie injekcie možné určiť palpačne, na určenie miest na podanie injekcie sa odporúča použiť techniky navádzania injekcie ako je napr. elektromyografia, elektrická stimulácia alebo ultrazvuk.

Liečba liekom Dysport sa má opätovne podať po odoznení účinku predchádzajúcej injekcie, ale nie skôr ako 16 týždňov od predchádzajúcej injekcie. Väčšina pacientov v klinických štúdiách bola opakovane ošetrovaná medzi 16. – 28. týždňom, u niektorých pacientov však odpoveď na liečbu pretrvávala dlhšie, t. j. 34 týždňov alebo dlhšie. Na základe stupňa a povahy svalovej spasticity v čase opätovného podania injekcie sa môžu vyžadovať zmeny v dávke lieku Dysport a obmena svalov, do ktorých sa má liek podať.

Dynamická deformita nohy na podklade spasticity a fokálna spasticita horných končatín u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou

Dávkovanie

Pri liečbe kombinovanej spasticity horných a dolných končatín u detí vo veku 2 roky alebo starších je potrebné riadiť sa dávkovaním pri jednotlivých indikáciách t. j. liečba fokálnej spasticity horných končatín alebo dynamickej deformity nohy u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou. Podaná dávka lieku Dysport pri súbežnej liečbe pri jednom ošetrovaní nesmie presiahnuť 30 jednotiek/kg alebo 1 000 jednotiek, podľa toho, čo je nižšie.

Liečba liekom Dysport sa má opätovne podať po odoznení účinku predchádzajúcej injekcie, ale nie skôr ako 12 až 16 týždňov od predchádzajúcej injekcie. Optimálny čas na opakovanú liečbu sa má zvoliť na základe individuálneho zlepšenia a odpovede na liečbu.

Spôsob podávania

Pri liečbe dynamickej deformity nohy alebo fokálnej spasticity horných končatín u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou alebo pri kombinácii oboch sa Dysport rekonštituuje v 0,9 % roztoku chloridu sodného (pozri tiež časť 6.6) a podáva sa intramuskulárne tak, ako je uvedené vyššie.

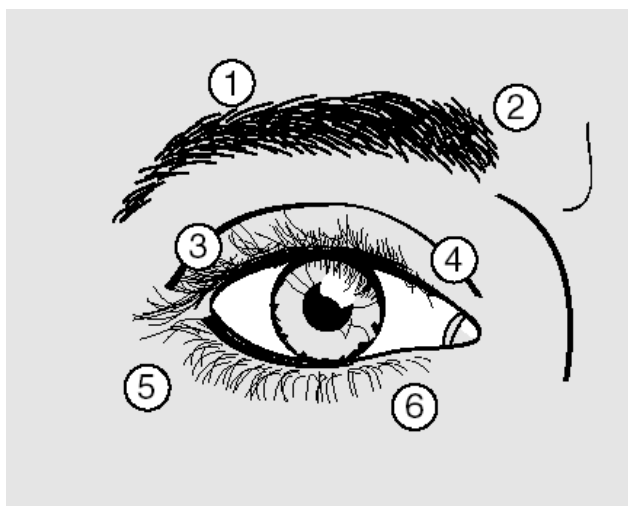
Blefarospazmus a hemifaciálny spazmus

Dávkovanie

V klinických štúdiách skúmajúcich rozmedzie dávky lieku Dysport 500 U použitého na liečbu benígneho esenciálneho blefarospazmu bola významne účinná dávka 40 jednotiek na jedno oko. Dávka 80 jednotiek na jedno oko mala za následok dlhšie trvanie účinku. Od dávky bol však závislý výskyt lokálnych nežiaducich účinkov (najmä ptózy).

Maximálna dávka pri liečbe blefarospazmu a hemifaciálneho spazmu nesmie presiahnuť celkovú dávku 120 jednotiek na jedno oko.

10 jednotiek (0,05 ml) sa má injekčne podať mediálne a 10 jednotiek (0,05 ml) laterálne do spojenia medzi preseptálnou a orbitálnou časťou horného (3 a 4) a dolného *musculus orbicularis oculi* (5 a 6) každého oka. Je potrebné vyvarovať sa podaniu injekcie v blízkosti *musculus levator palpebrae superioris*, aby sa znížilo riziko ptózy,



Pri injekcii do horného viečka sa má injekčná ihla nasmerovať smerom von z jeho strednej časti, aby nedošlo k zasiahnutiu *musculus levator*. Obrázok slúži ako pomôcka pri umiestnení týchto injekcií. Ústup príznakov je možné očakávať do 2 až 4 dní s maximálnym účinkom do 2 týždňov.

Podávanie injekcií sa má opakovať približne každých 12 týždňov alebo podľa potreby na predchádzanie opätovnému výskytu príznakov, ale nie častejšie ako každých dvanásť týždňov. Pri takýchto následných podaniach injekcie sa má dávkovanie upraviť na základe klinickej odpovede a pozorovaných nežiaducich účinkov. Ak sa odpoveď na úvodnú liečbu považuje za nedostatočnú, môže byť potrebné zvýšiť dávku na jedno oko na 60 jednotiek: 10 jednotiek (0,05 ml) mediálne a 20 jednotiek (0,1 ml) laterálne, na 80 jednotiek: 20 jednotiek (0,1 ml) mediálne a 20 jednotiek (0,1 ml) laterálne alebo až na 120 jednotiek: 20 jednotiek (0,1 ml) mediálne a 40 jednotiek (0,2 ml) laterálne nad a pod každé oko podľa vyššie uvedeného spôsobu. Ak spazmus ovplyvňuje zrak, je možné podať injekcie do ďalších miest v *musculus frontalis* nad obočím (1 a 2).

V prípadoch unilaterálneho blefarospazmu sa má podanie injekcií obmedziť na postihnuté oko. Pacientov s hemifaciálnym spazmom je potrebné liečiť ako pri unilaterálnom blefarospazme. Odporúčané dávky sa vzťahujú na všetky vekové skupiny vrátane starších pacientov.

Deti: Bezpečnosť a účinnosť lieku Dysport 500 U pri liečbe blefarospazmu a hemifaciálneho spazmu u detí neboli preukázané.

Spôsob podávania

Pri liečbe blefarospazmu alebo hemifaciálneho spazmu sa Dysport 500 U rekonštituuje pridaním 2,5 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného na injekcie, aby vznikol roztok obsahujúci 200 jednotiek v 1 ml lieku Dysport 500 U. Dysport 500 U sa podáva subkutánnou injekciou mediálne a laterálne do spojenia medzi preseptálnou a orbitálnou časťou horného a dolného *musculus orbicularis oculi*.

Axilárna hyperhidróza

Dávkovanie

Maximálna podaná dávka nesmie presiahnuť 200 jednotiek do jednej pazušnej jamky.

Odporúčaná úvodná dávka je 100 jednotiek do jednej pazušnej jamky. Ak sa nedosiahne požadovaný účinok, pri následných podaniach sa dávka môže zvýšiť až na 200 jednotiek.

Oblasť, ktorá sa má injekčne ošetriť, sa má vopred určiť pomocou Minorovho „jódamidového“ testu. Obidve pazušné jamky sa majú umyť a vydezinfikovať. Následne sa má do každého z 10 miest intradermálne podať 10 jednotiek, čiže 100 jednotiek na jednu pazušnú jamku. Maximálny účinok sa má pozorovať do druhého týždňa po podaní injekcií. Vo väčšine prípadov sa podaním odporúčanej dávky zabezpečí potlačenie potenia na približne 48 týždňov. Podanie ďalších injekcií sa má určiť individuálne, keď sa vylučovanie potu u pacienta vráti do normálneho stav, ale znižuje sa, nemá byť však častejšie ako každých 12 týždňov. Existujú určité dôkazy o kumulatívnom účinku opakovaných dávok, preto sa má čas každej liečby pri danom pacientovi individuálne zhodnotiť. Pri palmárnej hyperhidróze je celková dávka na jednu dlaň 120 jednotiek subkutánne, rozmiestnená do 6 rôznych miest s 20 jednotkami na jedno miesto podania injekcie.

Deti: Bezpečnosť a účinnosť lieku Dysport 500 U pri liečbe hyperhidrózy detí nebola preukázaná.

Spôsob podávania

Na liečbu axilárnej hyperhidrózy sa Dysport 500 U rekonštituuje pridaním 2,5 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného na injekcie, aby vznikol roztok ktorý obsahuje 200 jednotiek na 1 ml lieku Dysport 500 U. Dysport sa podáva formou intradermálnej injekcie do desiatich miest tak, ako je uvedené vyššie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Infekcia močových ciest v čase liečby inkontinencie moču z dôvodu nadmernej aktivity svaloviny močového mechúra neurogénneho povôdu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dysport má byť podávaný len náležite zaškolenými lekármi.

Boli hlásené nežiaduce účinky v dôsledku účinkov toxínu mimo miesta podania (pozri časť 4.8). U pacientov liečených terapeutickými dávkami sa môže objaviť nadmerná svalová slabosť. Riziko výskytu týchto nežiaducich účinkov je možné znížiť použitím najnižšej účinnej dávky a ak sa nepresiahne odporúčaná dávka.

Po liečbe butolínovým toxínom typu A alebo B sa hlásili veľmi zriedkavé prípady úmrtia, ojedinele v súvislosti s dysfágiou, pneumopatiou (ktorá okrem iného zahŕňala dyspnoe, zlyhanie dýchania, zastavenie dýchania) a/alebo u pacientov s významnou asténiou.

Vyššie riziko výskytu týchto účinkov je u pacientov s poruchami spôsobenými narušeným nervovosvalovým prenosom, u pacientov s ťažkosťami pri prehltaní alebo dýchaním. U týchto

pacientov sa musí liečba podávať pod dohľadom špecialistu a len v prípade, ak prínos liečby prevažuje nad rizikom.

Dysport sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcimi problémami s prehĺtaním alebo dýchaním, pretože sa tieto problémy môžu zhoršiť po rozšírení účinku toxínu do príslušných svalov. V zriedkavých prípadoch sa objavila aspirácia a pri liečbe pacientov s chronickým respiračným ochorením predstavuje riziko.

Dysport 500 U sa má používať s len opatrnosťou a pod prísny dohľadom lekára u pacientov s klinickými alebo subklinickými prejavmi výrazne narušeného nervovosvalového prenosu (napr. myasténia gravis). U takýchto pacientov sa môže vyskytovať zvýšená citlivosť na lieky ako je napr. Dysport 500 U, ktorá môže viesť k nadmernej svalovej slabosti.

Pri liečbe dospelých pacientov, obzvlášť starších osôb, s fokálnou spasticitou postihujúcou dolné končatiny, u ktorých sa môže vyskytovať zvýšené riziko pádu, sa má postupovať s opatrnosťou. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa u pacientov liečila spasticita dolných končatín, došlo k pádu u 9,4 % (Dysport 1 000 U), 6,3 % (Dysport 1 500 U) a 3,7 % (placebo) pacientov. U starších osôb vo veku ≥ 65 rokov sa pád vyskytol u 10,4 % jedincov liečených liekom Dysport v porovnaní s 7,3 % v skupine s placebom.

Odporúčané dávkovanie a frekvencia podávania lieku Dysport 500 U sa nesmie presiahnuť (pozri časť 4.2).

Pacienti a ich opatrovatelia musia byť poučení o nevyhnutnosti okamžitého lekárskeho ošetrovania v prípade výskytu problémov s prehĺtaním, porúch reči alebo dýchania.

Dysport 500 U sa nesmie používať na liečbu spasticity u pacientov, u ktorých sa vyvinula fixovaná kontraktúra.

Tak ako pri iných intamuskulárnych injekciách, aj Dysport sa má používať u pacientov s predĺženými časom krvácania, infekciou alebo zápalom v navrhovanom mieste podania len v prípade, ak je to naozaj nevyhnutné.

Tento liek obsahuje malé množstvo ľudského albumínu. Riziko prenosu vírusovej infekcie po použití ľudskej krvi alebo liekov pripravených z krvi nie je možné s absolútnou istotou vylúčiť.

U pacientov liečených liekom Dysport 500 U sa zriedkavo hlásila tvorba protilátok voči botulínovému toxínu. Z klinického hľadiska môže na prítomnosť neutralizujúcich protilátok poukazovať významný pokles odpovede na liečbu a/alebo potreba nepretržitého používania zvýšených dávok. Riziko tvorby protilátok sa zvyšuje pri vysokých dávkach lieku Dysport a v prípade krátkych intervalov medzi injekciami. Pri všetkých indikáciách má byť interval medzi injekciami minimálne 3 mesiace a nemajú sa podávať injekcie nárazovej dávky.

Dysport 500 U sa má použiť len na liečbu jedného pacienta počas jedného ošetrovania. Všetok zvyšný nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s časťou 6.6 (Špeciálne opatrenia na likvidáciu). Pri príprave a podávaní lieku je potrebné dodržiavať osobitné upozornenia, informácie týkajúce sa inaktivácie a likvidácie nepoužitého nariedeného roztoku (pozri časť 6.6).

Suchosť očí bola hlásená pri použití lieku Dysport 300 U pri liečbe blefarospasmu a hemifaciálneho spasmu (pozri časť 4.8). Pri používaní botulotoxínov, vrátane lieku Dysport 300 U, sa môže vyskytnúť zníženie tvorby slz, znížené žmurkanie a poruchy rohovky.

Dysport 300 U sa má používať s opatrnosťou v prípadoch, keď cieľový sval vykazuje nadmernú slabosť alebo atrofiu.

V súvislosti s liečebným výkonom pri nadmernej aktivite svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu sa môže objaviť autonómna dysreflexia. Môže sa vyžadovať okamžitá lekárska pomoc.

Použitie v pediatrickej populácii

Pri liečbe spasticity súvisiacej s detskou mozgovou obrnou u detí sa má Dysport používať len u detí vo veku 2 roky a starších. Po uvedení lieku na trh sa u pediatrických pacientov objavili hlásenia týkajúce sa možného šírenia toxínu do vzdialenejších miest od miesta podania. Vo všeobecnosti bola v týchto prípadoch použitá vyššia dávka ako je odporúčaná dávka (pozri časť 4.8), ale prípady šírenia do vzdialenejších miest boli hlásené aj po podaní odporúčanej dávky.

U detí so závažnou mozgovou obrnou sa po liečbe botulínovým toxínom objavili zriedkavé spontánne hlásenia úmrtí, ktoré boli niekedy spojené s aspiračnou pneumóniou. Pri liečbe pediatrických pacientov s výrazným neurologickým oslabením, dysfágiou alebo s výskytom aspiračnej pneumónie alebo pľúcneho ochorenia v nedávnej minulosti je potrebné postupovať s mimoriadnou opatrnosťou, pretože liečba botulínovým toxínom môže zvýšiť riziko aspirácie.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky botulínového toxínu môžu zvyšovať lieky, ktoré priamo alebo nepriamo interagujú s nervovosvalovou funkciou a u pacientov liečených botulínovým toxínom sa takéto lieky majú používať s opatrnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa použitia hemaglutinínového komplexu botulínového toxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nenašávajú žiadne iné priame a nepriame škodlivé účinky s ohľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo popôrodný vývin, ako sú tie, ktoré sa pozorujú pri vysokých dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek (pozri časť 5.3).

Dysport sa má používať počas gravidity len v prípade, ak prínos liečby prevažuje nad akýmkoľvek rizikom pre plod. Pri predpisovaní lieku gravidným ženám sa má postupovať s opatrnosťou.

Nie je známe, či sa hemaglutinínový komplex botulínového toxínu typu A vylučuje do materského mlieka. Vylučovanie hemaglutinínového komplexu botulínového toxínu typu A do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Použitie hemaglutinínového komplexu botulínového toxínu typu A sa počas dojčenia neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Existuje potenciálne riziko svalovej slabosti alebo porúch zraku, ktoré v prípade ich výskytu môžu dočasne narušiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa určiť z dostupných údajov).

U pacientov liečených liekom Dysport v programe klinického skúšania sa nežiaduce udalosti objavili u približne 25 %.

Všeobecné informácie

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov liečených v rôznych indikáciách vrátane blefarospazmu, hemifaciálneho spazmu, torticollis, spasticity súvisiacej s mozgovou obrnou, spasticitou horných a dolných končatín u dospelých, xilárnej hyperhidrózy a inkontinencie moču v dôsledku nadmernej aktivity svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu.

Z dôsledku podania injekcií lieku Dysport hlboko do kože alebo na nesprávne miesto sa môžu objaviť nežiaduce účinky dočasne paralyzujúce iné svalové skupiny nachádzajúce sa v blízkosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	neuralgická amyotrofia	zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	svrbenie	menej časté
	vyrážka	zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	miestna svalová slabosť	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, únava, ochorenie podobné chrípke, bolesť/podliatina v mieste podania injekcie	časté

Okrem toho boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie špecifické pre jednotlivé indikácie:

Symptomatická liečba fokálnej spasticity u dospelých

Horné končatiny

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené u pacientov liečených liekom Dysport pri symptomatickej liečbe fokálnej spasticity postihujúcej horné končatiny u dospelých:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dysfágia*	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalová slabosť, bolesť svalov a kostí, bolesť v končatine	časté
Celkové poruchy a reakcie v miesta podania	reakcie v mieste podania injekcie (napr. bolesť, erytém, opuch a pod.), asténia, únava, ochorenie podobné chrípke	časté

* Frekvencia výskytu dysfágie bola odvodená zo združených údajov z otvorených štúdií. V dvojito zaslepených štúdiách indikácie pre horné končatiny u dospelých sa dysfágia nepozorovala.

Dolné končatiny

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené u pacientov liečených liekom Dysport pri symptomatickej liečbe fokálnej spasticity postihujúcej dolné končatiny u dospelých.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dysfágia	časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalová slabosť, myalgia	časté
Celkové poruchy a reakcie v miesta podania	asténia, únava, ochorenie podobné chrípke, reakcie v mieste podania injekcie (bolesť, podliatiny, vyrážka, svrbenie)	časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pád	časté

Profil bezpečnosti lieku Dysport pri celkovej dávke až do 1 500 jednotiek bol pri liečbe horných a aj dolných končatín súčasne podobný ako pri liečbe horných alebo dolných končatín osamote. Neboli identifikované žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym profilom bezpečnosti lieku Dysport.

U závažne postihnutých pacientov sa pri laryngoskopii preukázalo nahromadenie slín.

Fokálna spasticita u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou vo veku 2 roky alebo starších

Dynamická deformita nohy (pes equinus) na podklade spasticity u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené u pediatrických pacientov liečených liekom Dysport pre spasticitu dolných končatín:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia, svalová slabosť	časté
Poruchy obličiek a močovej sústavy	inkontinencia moču	časté
Celkové poruchy a reakcie v miesta podania	ochorenie podobné chrípke, reakcia v mieste podania injekcie (napr. bolesť, erytém, podliatiny a pod.), porucha chôdze, únava	časté
	asténia	menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pád	časté

Horné končatiny u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou liečených liekom Dysport pre spasticitu horných končatín:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalová slabosť, myalgia	časté
Celkové poruchy a reakcie v miesta podania	únava, ochorenie podobné chrípke, reakcie v mieste podania injekcie (napr. ekzém, podliatiny, bolesť, opuch, vyrážka)	časté
	asténia	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	časté

Súbežná liečba dynamickej deformity nohy a horných končatín u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou

Pri súbežnej liečbe horných a dolných končatín liekom Dysport v celkovej dávke až do 30 jednotiek/kg alebo 1 000 jednotiek, podľa toho, čo je nižšie, nie sú k dispozícii žiadne zistenia týkajúce sa bezpečnosti okrem tých, ktoré je možné očakávať pri liečbe svalov buď na hornej alebo dolnej končatine osamote.

Inkontinencia moču v dôsledku nadmernej aktivity svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca lieková reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	infekcia močových ciest ^{a,b}
	Časté	bakteriúria ^a
Poruchy nervového systému	Časté	bolesť hlavy
	Menej časté	hypestézia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	zápcha
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	hematúria ^a
	Menej časté	zadržiavanie moču ^c
	Menej časté	krvácanie z močovej rúry
	Menej časté	krvácanie z močového mechúra
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	pyrexia
	Menej časté	bolesť močového mechúra ^a
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	autonómna dysreflexia ^a

^a Môže súvisieť s výkonom.

^b V pivotných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách boli v prvých 2 týždňoch po liečbe hlásené infekcie močových ciest u 4,0 % pacientov liečených liekom Dysport a u 6,2 % pacientov liečených placebom. Infekcie močových ciest môžu viesť k pyelonefritide.

^c Môže sa objaviť v prípade nedostatočného harmonogramu katetrizácie u pacienta.

Spastická torticollis

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené u pacientov liečených liekom Dysport pri liečbe torticollis.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, faciálna paréza	časté
Poruchy oka	rozmazané videnie, zníženie zrakovej ostrosti	časté
	diplopia, ptóza	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia, dyspnoe	časté
	aspirácia	zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dysfágia, sucho v ústach	veľmi časté
	nevoľnosť	menej časté
	svalová slabosť	veľmi časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť krku, bolesť svalov a kostí, myalgia, bolesť v končatine, stuhnutosť svalov a kostí	časté
	svalová atrofia, porucha čeľuste	menej časté

Zdá sa, že dysfágia súvisela s dávkou a najčastejšie sa objavovala po injekcii do svalu kývača hlavy. Do odoznenia príznakov je potrebné dodržiavať ľahkú diétu.

Blefarospazmus a hemifaciálny spazmus

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené u pacientov liečených liekom Dysport pre blefarospazmus a hemifaciálny spazmus:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	faciálna paréza	časté
	paralýza VII nervu	menej časté
Poruchy oka	ptóza	veľmi časté
	diplopia, suché oko, zvýšené slzenie	časté
	oftalmoplégia	zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	opuch očného viečka	časté
	entropia	zriedkavé

Nežiaduce účinky môžu byť spôsobené paralýzou iných svalových skupín nachádzajúcich sa v blízkosti pri hlbokoj injekcii lieku Dysport 500 jednotiek alebo jej podaní do nesprávneho miesta.

Axilárna hyperhidróza

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené u pacientov liečených liekom Dysport 500 jednotiek pri liečbe hyperhidrózy:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy, parestézia, mimovoľné svalové sťahy očného viečka	menej časté
Poruchy ciev	nával horúčavy	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	časté
	epistaxa	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kompensačné potenie	časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť v ramene, paži a krku, myalgia ramena a lýtka	časté

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Profil nežiaducich reakcií hlásených spoločnosťou počas používania lieku po jeho uvedení na trh odráža farmakologické vlastnosti lieku.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca lieková reakcia	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť	neznáme
Poruchy nervového systému	hypestézia	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalová atrofia	neznáme

Počas používania lieku po jeho uvedení na trh sa u dospelých pacientov a aj v pediatrickej populácii hlásili nežiaduce účinky v dôsledku šírenia toxínu na miesta vzdialené od miesta podania injekcie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nadmerné dávky môžu spôsobiť vzdialenú a silnú nervovosvalovú paralýzu. Predávkovanie môže viesť k zvýšenému riziku prenikania neurotoxínu do krvného obehu a môže spôsobiť komplikácie spojené s účinkami perorálnej otravy botulínom (napr. dysfágia a dysfónia). V prípade paralýzy dýchacích svalov spôsobenej nadmernými dávkami môže byť potrebná podpora dýchania. Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Neočakáva sa, že by antidotum malo prospešný účinok a odporúča sa všeobecná podporná starostlivosť.

V prípade predávkovania má byť pacient pod dohľadom lekára z dôvodu sledovania prejavov a/alebo príznakov nadmernej svalovej slabosti alebo svalovej paralýzy. Ak je to potrebné, má sa začať so symptomatickou liečbou.

Príznaky predávkovania nemusia byť prítomné ihneď po podaní injekcie. Ak dôjde k náhodnému podaniu injekcie alebo perorálnemu užitiu, pacient má byť pod dohľadom lekára počas niekoľkých týždňov z dôvodu sledovania prejavov a/alebo príznakov nadmernej svalovej slabosti alebo svalovej paralýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, iné periférne pôsobiace myorelaxanciá
ATC kód: M03AX01.

Hemaglutinínový komplex botulínového toxínu typu A bráni periférnemu cholinergickému prenosu na nervovosvalovom spojení blokováním uvoľňovania acetylcholínu na presynaptickej membráne. Toxín účinkuje na nervovom zakončení ako antagonist procesov kontrolovaných iónmi vápnika a procesov, ktoré vedú k uvoľňovaniu transmieterov. Toxín nemá vplyv na postganglionálny cholinergický ani sympatický prenos.

V prvom kroku účinku toxínu dochádza k vytvoreniu väzby, kedy sa toxín rýchlo viaže na presynaptickej membráne. Následne dochádza ku kroku internalizácie, kedy toxín prechádza presynapticou membránou bez vyvolania paralýzy. V záverečnom kroku toxín inhibuje uvoľňovanie acetylcholínu prerušením mechanizmu uvoľňovania acetylcholínu sprostredkovaného iónmi vápnika, čím sa znižuje akčný potenciál na nervovosvalovej platničke a vyvoláva paralýza.

K obnove prenosu vzruchu dochádza postupne pri tvorbe nových nervových zakončení a ich prepojení s postsynapticou motorickou platničkou. Na zvieracích modeloch tento proces trvá 6 – 8 týždňov.

Po podaní do svaloviny močového mechúra pri liečbe nadmernej aktivity svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu účinkuje toxín na eferentné dráhy aktivity svaloviny močového mechúra prostredníctvom inhibície uvoľňovania acetylcholínu. Okrem toho, toxín môže inhibovať aktivitu aferentných neuromediátorov a senzorické dráhy.

Symptomatická liečba fokálnej spasticity u dospelých

Horné končatiny

Účinnosť a bezpečnosť liečby liekom Dysport pri spasticite horných končatín bola hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej bolo zaradených 238 pacientov (159 liečených liekom Dysport a 79 liečených placebom) so spasticitou hornej končatiny, ktorí boli najmenej 6 mesiacov po cievej mozgovej príhode alebo post-traumatickom poškodení mozgu.

Primárnym parametrom účinnosti bola zmena svalového tonusu v 4. týždni v primárnej cieľovej svalovej skupine (PTMG), zahŕňajúcej vonkajšie flexory prstov (*m. flexor digitorum profundus* a *m. flexor digitorum superficialis*), flexory zápästia (*m. flexor carpi radialis* a *m. carpi ulnaris*), alebo flexory lakťa (*m. brachialis* a prípadne *m. brachioradialis*), hodnoteného pomocou modifikovanej Ashworthovej škály (MAS). Sekundárnym parametrom účinnosti bolo celkové hodnotenie odpovede na liečbu lekárom (PGA) v 4. týždni v porovnaní s placebom. Hlavné výsledky dosiahnuté v 4. a 12. týždni sú uvedené nižšie.

	4. týždeň			12. týždeň		
	Placebo (N = 79)	Dysport (500 jed- notiek) (N = 80)	Dysport (1 000 jed- notiek) (N = 79)	Placebo (N = 79)	Dysport (500 jed- notiek) (N = 80)	Dysport (1 000 jed- notiek) (N = 79)
LS priemerná zmena z východiskovej hodnoty pre PTMG svalový tonus na MAS	- 0,3	- 1,2**	- 1,4**	- 0,1 n = 75	- 0,7** n = 76	- 0,8** n = 76
LS priemerná zmena PGA odpovede na liečbu	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n = 75	0,5 n = 76	1,0* n = 76
LS priemerná zmena svalového tonu flexora zápästia z východiskovej hodnoty na MAS	- 0,3 n = 54	- 1,4** n = 57	- 1,6** n = 58	- 0,3 n = 52	- 0,7* n = 54	- 0,9* n = 56
LS priemerná zmena svalového tonu flexora prstu z východiskovej hodnoty na MAS	- 0,3 n = 70	- 0,9* n = 66	- 1,2** n = 73	- 0,1 n = 67	- 0,4* n = 62	- 0,6* n = 70
LS priemerná zmena svalového tonu flexora lakťa z východiskovej hodnoty na MAS	- 0,3 n = 56	- 1,0* n = 61	- 1,2** n = 48	- 0,3 n = 53	- 0,7* n = 58	- 0,8* n = 46
Priemerná zmena svalového tonu extenzorov ramena z východiskovej hodnoty na MAS (1)	- 0,4 n = 12	- 0,6 n = 7	- 0,7 n = 6	0,0 n = 12	- 0,9 n = 7	0,0 n = 6
*p < 0,05; ** p < 0,0001; LS = metóda najmenších štvorcov (1) Neboli vykonané žiadne štatistické testy z dôvodu nízkej frekvencie podľa liečebnej skupiny a skupiny s placebom						

Pri hodnotení účinnosti liečby na funkčné poškodenie sa vykonalo hodnotenie s použitím Disability Assessment Scale (DAS). DAS skóre respondentov pre hlavný cieľ liečby (v populácii ITT) je uvedené nižšie.

Liečená skupina	4. týždeň % responde ntov	12. týždeň % respond entov
Dysport 500 U	50,0 n = 80 p = 0,13	41,3 n = 76 p = 0,11
Dysport 1 000 U	62,0 n = 78 p = 0,0018	55,7 n = 76 p = 0,0004
Placebo	39,2 n = 79	32,9 n = 75

* Domény zahrnuté v DAS sú hygiena, postavenie končatiny, obliekanie a bolestivosť

V oboch skupinách 500 jednotiek aj 1 000 jednotiek boli výsledkom štatisticky signifikantné zlepšenia v uhle a stupni spasticity, ktoré boli hodnotené pomocou Tardieu Scale v 4. týždni vo všetkých svalových skupinách (flexory prstov, zápästia a lakťá) pri porovnaní s placebom. Zníženie stupňa spasticity boli pri dávke 1 000 jednotiek signifikantné tiež v 12. týždni vo všetkých svalových skupinách v porovnaní s placebom. Pacienti so súbežnou spasticitou horných a dolných končatín, boli schopní prijať injekcie lieku Dysport 300 jednotiek do postihnutej dolnej končatiny a zároveň 1 000 jednotiek do hornej končatiny, s celkovou dávkou maximálne 1 500 jednotiek.

Dysport 1 000 jednotiek viedol k štatistickému zlepšeniu aktívneho rozsahu pohybu (active range of motion, AROM) na základe klinicky významných rozpätí v lakti (+18,3 stupňa), zápästí (+35,2 stupňa) a vo svaloch prstov (+11,8 stupňa), zatiaľ čo v skupine s placebom sa nepozorovalo žiadne zlepšenie. Pri 500 jednotkách lieku Dysport sa preukázal podobný prínos pri AROM svalov na prstoch.

Zlepšenia v uľahčení nasadzovania fixačnej dlahy podľa hodnotenia účastníkov v 4. a 12. týždni boli štatisticky významne väčšie v liečebných skupinách s liekom Dysport v dávke 1 000 jednotiek a 500 jednotiek ako v skupine s placebom.

V následnej otvorenej predĺženej štúdií bola opätovná liečba stanovená na základe klinickej potreby po minimálne 12 týždňoch. Dávky presahujúce 1 000 jednotiek, až do 1 500 jednotiek boli povolené pri injekciách do ramenného svalu. Pri opakovanej liečbe účinnosť lieku Dysport pretrváva až po dobu jedného roka, ako bolo vyhodnotené prostredníctvom MAS (ako dokazujú počty pacientov reagujúcich na liečbu od 75 % do 80 % v otvorenej štúdií v porovnaní so 75 % v placebom kontrolovanej štúdií) a PGA v prípade aplikácie do svalstva hornej končatiny. Účinnosť lieku Dysport taktiež pretrvala alebo sa zlepšila s ohľadom na pasívnu funkčnosť (Disability Assessment Scale), spasticitu (Tardieu scale), AROM a uľahčila aplikáciu dláh.

Dolné končatiny

Účinnosť a bezpečnosť lieku Dysport pri liečbe spasticity dolných končatín bola hodnotená v pivotnej randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahŕňala 385 pacientov so spasticitou dolnej končatiny po cievnej mozgovej príhode a po poranení mozgu (255 účastníkov liečených liekom Dysport a 130 účastníkov liečených placebom). Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo skóre na modifikovanej Ashworthovej škále (Modified Ashworth Scale, MAS) hodnotené pri členkovom kĺbe.

Celkový objem 7,5 ml buď lieku Dysport v dávke 1 000 jednotiek (N = 127), lieku Dysport v dávke 1 500 jednotiek (N = 128) alebo placeba (N = 128) bolo rozdelených medzi lýtkový sval

(*gastrocnemius*) a plochý lýtkový sval (*soleus muscles*) a aspoň jeden ďalší sval dolnej končatiny podľa klinického stavu.

Pri hodnotení MAS pri členkovom kĺbe s vystretým kolenom (pri zapojení všetkých plantárnych flexorov) sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie pri dávke 1 500 jednotiek. Pri hodnotení MAS pri členkovom kĺbe s ohnutým kolenom (pri zapojení všetkých plantárnych flexorov okrem *gastrocnemius*) sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie pri dávke 1 000 jednotiek a aj dávke 1 500 jednotiek.

Zlepšenie spasticity členkového kĺbu sa preukázalo pomocou Tardieuovej škály (Tardieu Scale, TS) so štatisticky významnými zlepšeniami v stupni závažnosti spasticity pozorovanými pri oboch dávkach 1 000 jednotiek a aj 1 500 jednotiek. Liečba liekom Dysport bola spojená aj so štatisticky významným klinickým zlepšením pri oboch dávkach na základe merania skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician Global Assessment, PGA).

Po dokončení tejto štúdie vstúpilo 345 pacientov do predĺženej otvorenej štúdie, v ktorej bola stanovená opätovná liečba liekom Dysport v dávke 1 000 jednotiek alebo 1 500 jednotiek na základe klinickej potreby. Účastníci, u ktorých sa súčasne vyskytovala spasticita horných končatín, mohli okrem dávky 500 jednotiek do hornej končatiny dostať do postihnutej dolnej končatiny injekcie lieku Dysport v dávke 1 000 jednotiek, s maximálnou celkovou dávkou 1 500 jednotiek. Zlepšenia v parametroch účinnosti (MAS, PGA a TS) pozorované po 4 týždňoch dvojitej zaslepenej liečby dolných končatín liekom Dysport pokračovali zlepšením počas opakovanej liečby. Zlepšenie chôdze sa po jednorazovej liečbe v dvojito zaslepenej štúdii nepozorovalo, pozorovalo sa však po opakovanej liečbe.

Dynamická deformita nohy (pes equinus) na podklade spasticity u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou vo veku 2 roky alebo starších

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná multicentrická štúdia (štúdia Y-55-52120-141) bola vykonaná u detí s dynamickou deformitou nôh (pes equinus) z dôvodu spasticity u detí s detskou mozgovou obrnou. Celkovo 235 pacientov bez predchádzajúcej liečby botulínovým toxínom alebo pacientov s predchádzajúcou liečbou s modifikovaným Ashworthovým skóre (MAS) druhého alebo vyššieho stupňa dostávalo Dysport v dávke 10 jednotiek/kg/noha alebo Dysport 15 jednotiek/kg/noha alebo placebo. Štyridsaťjeden percent pacientov bolo liečených bilaterálne s výslednou dávkou lieku Dysport buď 20 jednotiek/kg alebo 30 jednotiek/kg. Primárnym parametrom účinnosti bola priemerná zmena MAS pre plantárne flexory členka v 4. týždni od východiskového stavu. Sekundárnym parametrom účinnosti bolo skóre celkového hodnotenia lekárom (PGA) a skóre na hodnotiacej škále priemerného dosiahnutia cieľa (mean Goal Attainment Scaling, GAS) v 4. týždni. Pacienti boli sledovaní počas najmenej 12 týždňov po ukončení liečby a do maximálne 28 týždňov. Po dokončení tejto štúdie bol pacientom ponúknutý vstup do otvorenej predĺženej štúdie (štúdia Y-55-52120-147).

Zmena MAS v 4. a 12. týždni, PGA a GAS v 4. a 12. týždni od východiskového stavu (populácia ITT)

Parameter	Placebo (N = 77)	DYSPORT	
		10 U/kg/noha (N = 79)	15 U/kg/noha (N = 79)
Priemerná zmena LS pre skóre MAS pre plantárny sval od východiskového stavu			
4. týždeň	-0,5	-0,9 **	-1,0 ***
12. týždeň	-0,5	-0,8 *	-1,0 ***
Priemerná zmena LS pre skóre odpovede na liečbu podľa PGA [b]			
4. týždeň	0,7	1,5 ***	1,5 ***
12. týždeň	0,4	0,8 *	1,0 **
Priemerná zmena LS pre skóre GAS [a]			
4. týždeň	46,2	51,5 ***	50,9 **

12. týždeň	45,9	52,5 ***	50,5 *
* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,003$; *** $p \leq 0,0006$ v porovnaní s placebom; LS = metóda najmenších štvorcov [a] pomocou skóre GAS sa meria progres smerom k cieľom, ktoré boli vybrané zo zoznamu 12 kategórií na začiatku štúdie. Piatimi najčastejšie vybranými cieľmi boli zlepšená chôdza (70,2 %), zlepšené udržanie rovnováhy (32,3 %), znížená frekvencia pádu (31,1 %), znížená frekvencia zakopnutia (19,6 %) a zlepšená výdrž (17,0 %)			

Pozorovalo sa zlepšenie spasticity v plantárnych flexoroch členku na základe hodnotenia podľa Tardieuovej škály. Stupeň spasticity (Y) sa v 4. týždni a v 12. týždni štatisticky významne zlepšil v porovnaní s placebom pri oboch liečebných skupinách s liekom Dysport v dávke 10 jednotiek/kg/noha a 15 jednotiek/kg/noha; uhol zášklbu (Xv3) bol v 12. týždni významnejší v skupine s 10 jednotkami/kg/noha a v 4. aj 12. týždni v skupine dostávajúcej Dysport v dávke 15 jednotiek /kg/noha.

V porovnaní s placebom sa v oboch skupinách liečených liekom Dysport v 4. týždni preukázalo významné zlepšenie celkového skóre na stupnici pozorovania chôdze (Observational Gait Scale, OGS) oproti východiskovému stavu a štatisticky významne vyšší podiel pacientov s odpoveďou na liečbu v zmysle počiatkovej kontrakcie chodidla pri OGS v 4. a 12. týždni.

Rodičia pacientov v dotazníku kvality života pediatrických pacientov (Paediatric Quality of Life Inventory) vyplnili časť špecifickú pre ochorenie detskej mozgovej obrny. V 12. týždni došlo k štatisticky významnému zlepšeniu od východiskového stavu v parametri „únava“ v skupine s liekom Dysport v dávke 10 jednotiek/kg/noha aj 15 jednotiek/kg/noha v porovnaní s placebom. V ostatných podoblastiach sa nepozorovali žiadne iné štatisticky významné zlepšenia.

Po dokončení tejto štúdie, 216 pacientov vstúpilo do otvorenej predĺženej štúdie (Y-55-52120-147), kde by mohli dostávať opakované ošetrenie na základe klinickej potreby. Obe svalové skupiny- distálna (gastrocnemius, soleus a tibialis posterior) aj proximálna (zadná strana stehien a adduktory) boli schválené pre aplikáciu, vrátane viacúrovňových injekcií. Účinnosť bola pozorovaná v priebehu opakovaných liečebných sedení po dobu až 1 roka, hodnotená bola pomocou MAS, PGA a GAS skóre.

Fokálna spasticita horných končatín u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou vo veku 2 roky alebo starších

Účinnosť a bezpečnosť lieku Dysport pri liečbe spasticity horných končatín u detí bola hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii, v ktorej boli dávky 8 jednotiek/kg a 16 jednotiek/kg podávané do vybraných častí hornej končatiny porovnané s kontrolnou skupinou s nízkou dávkou 2 jednotky/kg. Do štúdie bolo randomizovaných celkovo 212 pacientov so spasticitou horných končatín v dôsledku mozgovej obrny (skóre modifikovanej Ashworthovej stupnice (Modified Ashworth Scale, MAS) ≥ 2 v primárnej cieľovej svalovej skupine (Primary targeted muscle group, PTMG)) bez predchádzajúcej liečby botulinovým toxínom alebo s predchádzajúcou liečbou.

Po úvodnej liečbe bolo možné podať až 3 ďalšie ošetrenia liekom Dysport v plánovaných dávkach buď 8 jednotiek/kg alebo 16 jednotiek/kg, hoci skúšajúci sa mohol rozhodnúť zvýšiť alebo znížiť dávku (ale tá nesmela presiahnuť 16 jednotiek/kg).

Celková dávka lieku Dysport sa podávala intramuskulárnou injekciou do postihnutých svalov horných končatín, z ktorých PTMG zahŕňala buď flexory lakt'a alebo flexory zápästia, ako aj do iných svalov horných končatín podľa výskytu ochorenia. Do jedného miesta na podanie injekcie bolo možné podať najviac 0,5 ml. Na jednom svale však bolo možných viac miest na podanie injekcie.

Primárnym parametrom účinnosti bola priemerná zmena MAS pri PTMG v 6. týždni od východiskového stavu. Sekundárnym parametrom účinnosti boli priemerné skóre celkového

hodnotenia liečby lekármi (PGA) a priemerné skóre na škále hodnotenia dosiahnutia cieľa (GAS) v 6. týždni.

Zmena východiskovej hodnoty MAS v 6. týždni a v 16. týždni u primárnej cieľovej svalovej skupiny (PMTG), PGA a GAS v 6. týždni a v 16. týždni – 1. cyklus liečby (randomizovaná populácia)

	Dysport 2 U/kg (N = 71)	Dysport 8 U/kg (N = 70)	Dysport 16 U/kg (N = 71)
MAS skóre PMTG 6. týždeň			
LS priemerná zmena (95 % CI)	- 1,4 (- 1,7, - 1,2)	- 1,9 (- 2,1, - 1,6)	- 2,2 (- 2,4, - 2,0)
Rozdiel vs dávka 2 U/kg (95 % CI)		- 0,4 (- 0,8, - 0,1)	- 0,8 (- 1,1, - 0,5)
p-hodnota		0,0093	< 0,0001
16. týždeň			
LS priemerná zmena (95 % CI)	- 0,9 (- 1,2, - 0,7)	- 1,3 (- 1,5, - 1,0)	- 1,5 (- 1,7, - 1,2)
Rozdiel vs dávka 2 U/kg (95 % CI)		- 0,3 (- 0,7, 0,0)	- 0,8 (- 1,1, - 0,5)
p-hodnota		0,0573	0,0008
MAS respondenti, 6. týždeň			
zlepšenie o ≥ 1 stupeň			
Počet pacientov (%)	56 (78,9)	61 (87,1)	66 (93,0)
Pomer pravdepodobnosti vs 2 U/kg (95 % CI)		1,7 (0,7, 4,2)	4,6 (1,4, 15,4)
p-hodnota		0,2801	0,0132
zlepšenie o ≥ 2 stupne, n (%)			
Počet pacientov (%)	32 (45,1)	47 (67,1)	55 (77,5)
Pomer pravdepodobnosti vs 2 U/kg (95 % CI)		2,4 (1,2, 4,8)	4,3 (2,0, 9,0)
p-hodnota		0,0129	0,0001
zlepšenie o ≥ 3 stupne, n (%)			
Počet pacientov (%)	14 (19,7)	25 (35,7)	35 (49,3)
Pomer pravdepodobnosti vs 2 U/kg (95 % CI)		2,3 (1,1, 5,1)	4,2 (1,9, 9,0)
p-hodnota		0,0326	0,0003
PGA skóre			
6. týždeň			
Priemerná LS hodnota (95 % CI)	1,6 (1,4, 1,9)	2,0 (1,7, 2,2)	2,0 (1,7, 2,2)
Rozdiel vs 2 U/kg (95 % CI)		0,3 (0,0, 0,7)	0,3 (0,0, 0,7)
p-hodnota		0,0445	0,0447
16. týždeň			
Priemerná LS hodnota (95 % CI)	1,6 (1,3, 1,8)	1,5 (1,3, 1,8)	1,7 (1,5, 2,0)
Rozdiel vs 2 U/kg (95 % CI)		-0,1 (-0,4, 0,3)	0,2 (-0,2, 0,5)
p-hodnota		0,7797	0,3880
Celkové GAS skóre [a]			
6. týždeň			
Priemerná LS hodnota (95 % CI)	51,2 (48,8, 53,6)	51,4 (48,9, 53,8)	52,3 (49,8, 54,7)
Rozdiel vs 2 U/kg (95 % CI)		0,2 (-3,2, 3,5)	1,1 (-2,2, 4,4)
p-hodnota		0,9255	0,5150
16. týždeň			

Priemerná LS hodnota (95 % CI)	53,3 (50,6, 56,1)	52,8 (50,1, 55,6)	54,6 (51,8, 57,4)
Rozdiel vs 2 U/kg (95 % CI)		-0,5 (-4,3, 3,3)	1,3 (-2,5, 5,0)
p-hodnota		0,7862	0,5039
LS = least square (Metóda najmenších štvorcov) PTMG: primárna cieľová svalová skupina (flexory lakťa alebo flexory zápästia) [a] Štyri najčastejšie vybrané primárne ciele boli dosiahnutie, uchopenie a uvoľnenie, použitie končatín ako pomocnej ruky na stabilizáciu a zapojenie postihnúťého ramena pri každodenných aktivitách.			

Podľa hodnotenia Tardieuovej stupnice sa pozorovalo zlepšenie spasticity PTMG flexorov lakťa a flexorov zápästia.

Pokiaľ ide o flexory lakťa, uhol úchopu (Xv3) sa významne zlepšil pre liek Dysport v dávke 8 jednotiek/kg a 16 jednotiek/kg v 6. a 16. týždni v porovnaní s liekom Dysport v dávke 2 jednotky/kg. Stupeň spasticity (Y) bol štatisticky významný pre liek Dysport v dávke 16 jednotiek/kg v 6. a 16. týždni, ale nie pre liek Dysport v dávke 8 jednotiek/kg.

Pokiaľ ide o flexory zápästia, liek Dysport v dávke 16 jednotiek/kg sa významne zlepšil v uhle úchopu (Xv3) a stupni spasticity (Y) v 6. týždni, ale nie v 16. týždni. Liek Dysport v dávke 8 jednotiek/kg nevykazoval štatisticky významný účinok v porovnaní s liekom Dysport v dávke 2 jednotky/kg.

Výsledky primárnych a sekundárnych premenných účinnosti boli navyše podporené pozitívnymi výsledkami v Pediatrickom inventári kvality života (Paediatric Quality of Life Inventory) v module DMO.

V prvom liečebnom cykle bola väčšina pacientov liečených liekom Dysport opakovane liečená do 28. týždňa (62,3 % v skupine s liekom Dysport v dávke 8 jednotiek/kg a 61,4 % v skupine s liekom Dysport v dávke 16 jednotiek/kg), aj keď viac ako u 24 % pacientov v oboch liečebných skupinách ešte nevyžadovala opakovaná liečba do 34. týždňa.

Inkontinencia moču v dôsledku nadmernej aktivity svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu

U pacientov s inkontinenciou moču v dôsledku nadmernej aktivity svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu boli vykonané dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické, pivotné klinické štúdie. U všetkých pacientov sa na vyprázdnenie močového mechúra už používala katetrizácia a pacienti boli nedostatočne liečení perorálnou liečbou. Pacienti predtým nepoužívali botulínový toxín alebo v minulosti používali liečbu podávanú do svaloviny močového mechúra. Do dvoch štúdií bolo randomizovaných celkovo 485 pacientov s poranéním miechy (N = 341) alebo so sklerózou multiplex (N = 144) na používanie buď lieku Dysport v dávke 600 jednotiek (N = 162), v dávke 800 jednotiek (N = 161) alebo placebo (N = 162). Liečba bola podávaná pomocou cystoskopu formou 30 rovnomerne rozdelených injekcií do svaloviny močového mechúra mimo oblasti trigona. Profylaktická liečba antibiotikami bola nasadená minimálne 3 dni pred podaním lieku Dysport a pokračovala počas minimálne 3 dní po podaní lieku Dysport. Po úvodnej liečbe mohli pacienti dostať ďalšie ošetrenia liekom Dysport v dávke 600 jednotiek alebo 800 jednotiek po splnení kritérií pre opakovanú liečbu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola zmena týždennej frekvencie epizód inkontinencie moču od začiatku štúdie do 6. týždňa. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov bez epizód inkontinencie moču v 6. týždni (100 % pokles), zmenu objemu na jedno vyprázdnenie, škálu urodynamických (plniaca cystometria) parametrov, dotazník kvality života hlásenej pacientom s inkontinenciou (I-QOL, zahŕňa vyhýbavé, obmedzujúce správanie, psychologický dopad a sociálne zahanbenie) a celkový dojem z odpovede na liečbu. Výsledky zo združených pivotných štúdií sú uvedené v tabuľke nižšie:

Primárne a sekundárne cieľové ukazovatele v združených pivotných štúdiách (randomizovaná populácia)

	Placebo (N = 162)	Dysport v dávke 600 U (N = 162)	Dysport v dávke 800 U (N = 161)
Týždenná frekvencia epizód inkontinencie moču			
2. týždeň			
Priemerná zmena LS (SE)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Rozdiel voči placebo (95 % IS)		-8,6 (-12,2; -4,9)	-10,6 (-14,3; -7,0)
hodnota p		< 0,0001	< 0,0001
6. týždeň			
Priemerná zmena LS (SE)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Rozdiel voči placebo (95 % IS)		-10,0 (-13,5; -6,5)	-10,9 (-14,4; -7,4)
hodnota p		< 0,0001	< 0,0001
12. týždeň			
Priemerná zmena LS (SE)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Rozdiel voči placebo (95 % IS)		-11,3 (-15,2; -7,3)	-13,6 (-17,6; -9,7)
hodnota p		< 0,0001	< 0,0001
Bez epizód inkontinencie moču, 6. týždeň [a]			
Podiel účastníkov	2,9 %	36,1 %	28,8 %
Pomer šancí vs. placebo (95 % IS)		18,9 (6,9; 51,9)	15,5 (5,6; 42,9)
Hodnota p		< 0,0001	< 0,0001
Maximálna cystometrická kapacita (ml), 6. týždeň [b]			
Priemerná zmena LS (SE)	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6)	175,8 (13,7)
Rozdiel voči placebo (95 % IS)		168,5 (132,4; 204,7)	179,8 (143,5; 216,1)
hodnota p		< 0,0001	< 0,0001
Bez mimovoľných kontrakcií svaloviny močového mechúra, 6. týždeň [b]			
Podiel účastníkov	6,6 %	44,0 %	55,0 %
Pomer šancí vs. placebo (95 % IS)		11,9 (5,3; 26,6)	18,6 (8,3; 41,7)
Hodnota p		< 0,0001	< 0,0001
Objem pri prvej mimovoľnej kontrakcii svaloviny močového mechúra (ml), 6. týždeň [b]			
Priemerná zmena LS (SE)	12,3 (14,7)	166,4 (14,4)	191,2 (14,6)
Rozdiel voči placebo (95 % IS)		154,1 (116,0; 192,1)	178,9 (140,4; 217,5)
hodnota p		< 0,0001	< 0,0001
Maximálny tlak na svalovinu naplneného močového mechúra (cmH₂O), 6. týždeň [b]			
Priemerná zmena LS (SE)	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2)	-35,4 (2,2)
Rozdiel voči placebo (95 % IS)		-28,2 (-34,0; -22,3)	-30,4 (-36,3; -24,5)
hodnota p		< 0,0001	< 0,0001
Celkové skóre I-QOL [c], 6. týždeň			
Priemerná zmena LS (SE)	7,1 (1,8)	22,1 (1,8)	22,2 (1,7)

	Placebo (N = 162)	Dysport v dávke 600 U (N = 162)	Dysport v dávke 800 U (N = 161)
Rozdiel voči placebo (95 % IS) hodnota p		15,0 (10,4; 19,6) < 0,0001	15,1 (10,5; 19,7) < 0,0001
I-QOL = kvalita života súvisiaca s inkontinenciou; LS = najmenšie štvorce; SE = štandardná chyba [a] Podiel pacientov, u ktorých sa dosiahol minimálne 75 % pokles frekvencie epizód inkontinencie od začiatku štúdie do 6. týždňa, bol 62,5 % v skupine s liekom Dysport v dávke 600 U a 57,6 % v skupine s liekom Dysport v dávke 800 U v porovnaní s 15,0 % v skupine s placebom. Zodpovedajúce podiely pacientov s dosiahnutím minimálne 50 % poklesu boli 73,6 % a 67,6 % oproti 34,3 %. [b] Na základe populácie na skúmanie urodynamiky (N = 447), pretože skúmanie parametrov urodynamiky špecifických pre štúdiu nebolo vykonané u všetkých pacientov: N = 148 (placebo), N = 153 (Dysport v dávke 600 U), N = 146 (Dysport v dávke 800 jednotiek). [c] Celkové skóre stupnice I-QOL sa pohybovalo v rozmedzí od 0 (maximálny problém) do 100 (vôbec žiaden problém). Hlásený minimálny významný rozdiel pre celkové skóre I-QOL v populácii s nadmernou aktivitou svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu je 11 bodov. Významné zlepšenia v porovnaní s placebom boli pozorované pri skóre každej individuálnej oblasti (vyhýbavé, obmedzujúce správanie, psychologický dopad a sociálne zahanbenie).			

V dvoch skupinách s liekom Dysport sa v porovnaní s placebom pozorovali aj významné zlepšenia pri zmene objemu na jedno vyprázdnenie od začiatku štúdie. Okrem kvality života súvisiacej so zdravotným stavom špecifickým pre inkontinenciu meranej pomocou I-QOL, hodnotením celkového dojmu pacienta na odpoveď na liečbu pomocou hodnotiacej stupnice so 7 bodmi (od „oveľa lepšie“ do „oveľa horšie“) sa preukázala významne lepšia odpoveď po liečbe liekom Dysport v porovnaní s placebom.

Pri všetkých cieľových ukazovateľoch účinnosti sa u pacientov objavila konzistentná odpoveď pri opakovanej liečbe liekom Dysport. 426 účastníkov dostalo minimálne 1 liečbu, 217 účastníkov dostalo minimálne 2 liečby a 76 účastníkov dostalo minimálne 3 liečby liekom Dysport. Priemerný pokles týždennej frekvencie epizód inkontinencie moču v 6. týždni bol medzi cyklami s liekom Dysport -21,2 až -22,3 pri dávke 600 U a -21,3 až -23,7 pri dávke 800 jednotiek.

Medián času do opakovanej liečby bol 39 až 47 týždňov po podaní úvodnej liečby liekom Dysport, hoci u viac ako 40 % účastníkov nebola opakovaná liečba podaná do 48. týždňa.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické štúdie s botulínovým toxínom predstavujú problémy u zvierat z dôvodu vysokej účinnosti, použitej nepatrnej dávky, veľkej molekulárnej hmotnosti liečiva a problémov s označením toxínu na dosiahnutie dostatočne vysokej špecifickej aktivity. Štúdie s použitím toxínu značeného I¹²⁵ preukázali, že väzba na receptor je špecifická. Štúdie odpovede na dávku vykonané na opiciach preukázali, že pri nízkych dávkach dochádza k jej oneskoreniu o 2 - 3 dni s maximálnym účinkom pozorovaným 5 – 6 dní po podaní injekcie.

Trvanie účinku merané na základe zmien vyrovnania očnej línie ako aj svalovej paralýzy sa pohybovalo v rozmedzí 2 týždňov až 8 mesiacov. Tento model sa pozoruje aj u ľudí a pripisuje sa väzbe toxínu, prenosu cez membránu nervového vlákna a zmene v nervovosvalovom prenose.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Intramuskulárne podávanie (pruhovalné svalstvo)

V štúdiách chronickej toxicity uskutočnených na potkanoch s dávkou až do 12 jednotiek/zviera sa nepozorovali žiadne náznaky systémovej toxicity. Štúdie reprodukčnej toxicity u gravidných samíc potkana a králik, ktorým bol denne intramuskulárnou injekciou podávaný hemaglutinínový komplex botulínového toxínu typu A v dávke 79 jednotiek/kg u potkanov a 42 jednotiek/kg u králikov, neviedli k embryonálnej/fetálnej toxicite. Pri oboch druhoch zvierat sa pozorovala závažná maternotoxicita spojená so stratou plodu pri vysokých dávkach. Pri hemaglutinínovom komplexe botulínového toxínu typu A sa nepreukázal žiaden teratogénny účinok u potkanov a ani u králikov a v pre- a postnatálnej štúdii sa nepozoroval žiaden účinok na generáciu potkanov F1. Fertilita samcov a samíc bola znížená v dôsledku zníženého párenia ako dôsledok svalovej paralýzy pri vysokých dávkach.

V štúdii juvenilnej toxicity sa u potkanov vo veku od odstavenia na 21. deň po narodení až do 13 týždňov, čo je porovnateľné s deťmi vo veku 2 rokov, po rannú dospelosť (11 podaní počas 10 týždňov, až do celkovej dávky približne 33 jednotiek/kg) liečených raz týždenne nepreukázali žiadne nepriaznivé účinky na postnatálny rast (vrátane hodnotenia kostry), reprodukčný, neurologický a neurobehaviorálny vývin.

Účinky v predklinických reprodukčných štúdiách, štúdiách juvenilnej a chronickej toxicity boli obmedzené na zmeny svalov, do ktorých sa podávala injekcia, súvisiace s mechanizmom účinku hemaglutinínového komplexu botulínového komplexu typu A.

Po podaní hemaglutinínového komplexu botulínového toxínu typu A do oka králiku nedošlo k žiadnemu podráždeniu očí.

Podávanie do svaloviny močového mechúra

V štúdiách toxicity jednorázovej dávky vykonaných na potkanoch a opiciach sa pri žiadnej zo skúmaných dávok nezistili žiadne nálezy v močovom mechúre súvisiace s toxínom typu A baktérie *Clostridium botulinum*. Pri dávkach 67 jednotiek/kg u potkanov a 40 jednotiek/kg u opíc, ktoré presahovali NOAEL, sa pri oboch druhoch hlásil úbytok hmotnosti, pokles aktivity a prejavy respiračnej tiesne. Tieto prejavy poukazujú na systémovú toxicitu, ktorá sa pozorovala aj v predklinických štúdiách vykonaných na vyhodnotenie bezpečnosti toxínu typu A baktérie *Clostridium botulinum* pri pruhovanom svalstve.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Roztok ľudského albumínu
Laktóza, monohydrát

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii bola stabilita preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, za čas uchovávaní pri používaní a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Liek sa má uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Neotvorené injekčné liekovky Dysportu 500 U sa môžu použiť po jednorazovom vystavení teplotám do 25 °C po dobu až 72 hodín, po uplynutí tejto doby sa neotvorené injekčné liekovky majú uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) počas trvania ich použiteľnosti. Liek sa nemá uchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s objemom 3 ml, uzatvorená brómbutylovou zátkou a hliníkovým vrchnákom.

Veľkosť balenia: 1 alebo 2 injekčné liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na riedenie pri inkontinencii moču v dôsledku nadmernej aktivity svaloviny močového mechúra neurogénneho pôvodu:

Hlavným cieľom po príprave roztoku je mať k dispozícii požadovaných 15 ml rekonštituovaného lieku Dysport na injekčné podanie, rovnakom pomere rozdelených do dvoch 10 ml injekčných striekačiek, z ktorých každá injekčná striekačka obsahuje 7,5 ml rekonštituovaného lieku Dysport o rovnakej koncentrácii.

Po rekonštitúcii sa má liek v injekčnej striekačke použiť okamžite a akýkoľvek nepoužitý liek v injekčných liekovkách sa má zlikvidovať. Používať sa majú len injekčné liekovky lieku Dysport 300 U alebo 500 U.

Pokyny na riedenie s použitím injekčných liekoviek obsahujúcich 500 jednotiek

- **pre dávku 600 jednotiek:** rekonštituujte dve injekčné liekovky obsahujúce 500 jednotiek, každú s 2,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného (0,9 % roztok chloridu sodného na injekcie) bez obsahu konzervačných látok. Do prvej 10 ml injekčnej striekačky odoberte z prvej injekčnej liekovky 1,5 ml a do druhej 10 ml injekčnej liekovky odoberte z druhej injekčnej liekovky 1,5 ml. Dokončíte rekonštitúciu pridaním 6 ml fyziologického roztoku chloridu sodného bez obsahu konzervačných látok do obidvoch injekčných striekačiek a jemne premiešajte. Výsledkom budú dve 10 ml injekčné striekačky, z ktorých každá obsahuje 7,5 ml, poskytujúce celkovo 600 jednotiek rekonštituovaného lieku Dysport.
- **pre dávku 800 jednotiek:** rekonštituujte dve injekčné liekovky obsahujúce 500 jednotiek, každú s 2,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného (0,9 % roztok chloridu sodného na injekcie) bez obsahu konzervačných látok. Do prvej 10 ml injekčnej striekačky odoberte z prvej injekčnej liekovky 2 ml a do druhej 10 ml injekčnej liekovky odoberte z druhej injekčnej liekovky 2 ml. Dokončíte rekonštitúciu pridaním 5,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného bez obsahu konzervačných látok do obidvoch injekčných striekačiek a jemne premiešajte. Výsledkom budú dve 10 ml injekčné striekačky, z ktorých každá obsahuje 7,5 ml, poskytujúce celkovo 800 jednotiek rekonštituovaného lieku Dysport.

Pokyny na riedenie s použitím injekčných liekoviek obsahujúcich 300 jednotiek

- **pre dávku 600 jednotiek:** rekonštituujte dve injekčné liekovky obsahujúce 300 jednotiek, každú s 1,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného (0,9 % roztok chloridu sodného na injekcie) bez obsahu konzervačných látok. Do prvej 10 ml injekčnej striekačky odoberte z prvej injekčnej liekovky 1,5 ml a do druhej 10 ml injekčnej liekovky odoberte z druhej injekčnej liekovky 1,5 ml. Dokončíte rekonštitúciu pridaním 6 ml fyziologického roztoku chloridu sodného bez obsahu konzervačných látok do obidvoch injekčných striekačiek a jemne premiešajte. Výsledkom budú dve 10 ml injekčné striekačky, z ktorých každá obsahuje 7,5 ml, poskytujúce celkovo 600 jednotiek rekonštituovaného lieku Dysport.
- **pre dávku 800 jednotiek:** rekonštituujte tri injekčné liekovky obsahujúce 300 jednotiek, každú s 1,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného (0,9 % roztok chloridu sodného na injekcie) bez obsahu konzervačných látok. Do prvej 10 ml injekčnej striekačky odoberte z prvej injekčnej liekovky 1,5 ml a 0,5 ml z druhej injekčnej liekovky. Do druhej 10 ml injekčnej liekovky odoberte z druhej injekčnej liekovky 0,5 ml a 1,5 ml z tretej injekčnej liekovky. Dokončíte rekonštitúciu

pridaním 5,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného bez obsahu konzervačných látok do obidvoch injekčných striekačiek a jemne premiešajte.

Výsledkom budú dve 10 ml injekčné striekačky, z ktorých každá obsahuje 7,5 ml, poskytujúce celkovo 800 jednotiek rekonštituovaného lieku Dysport.

Pokyny na riedenie s použitím kombinácie injekčných liekoviek obsahujúcich 300 jednotiek a 500 jednotiek (platí len pre dávku 800 jednotiek)

- **pre dávku 800 jednotiek:** rekonštituujte injekčnú liekovku obsahujúcu 500 jednotiek s 2,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného (0,9 % roztok chloridu sodného na injekcie) bez obsahu konzervačných látok a injekčnú liekovku obsahujúcu 300 jednotiek s 1,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného bez obsahu konzervačných látok. Do prvej 10 ml injekčnej striekačky odoberte z injekčnej liekovky obsahujúcej 500 jednotiek 2 ml. Do druhej 10 ml injekčnej liekovky odoberte z injekčnej liekovky obsahujúcej 500 jednotiek 0,5 ml a celý objem 1,5 ml z injekčnej liekovky obsahujúcej 300 jednotiek. Dokončíte rekonštitúciu pridaním 5,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného bez obsahu konzervačných látok do obidvoch injekčných striekačiek a jemne premiešajte.

Výsledkom budú dve 10 ml injekčné striekačky, z ktorých každá obsahuje 7,5 ml, poskytujúce celkovo 800 jednotiek rekonštituovaného lieku Dysport.

Ihneď po podaní lieku pacientovi sa má akékoľvek zvyšné množstvo lieku Dysport 500 U (v injekčnej liekovke alebo injekčnej striekačke) inaktivovať zriedeným roztokom chlórnanu (1 % voľného chlóru). Následne sa má všetok použitý materiál zlikvidovať v súlade s nemocničnou praxou.

Rozliaty roztok lieku Dysport 500 U sa má poutierať dobre sajúcou handričkou namočenou v zriedenom roztoku chlórnanu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

63/0060/91-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03.10.1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09.10.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026