**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. Názov LIEKU**

Dysport 500 U

prášok na injekčný roztok

**2. KvalitatÍvnE A kvantitatÍvnE ZLOŽENIE**

1 injekčná liekovka obsahuje:

Botulotoxín typu A – hemaglutinínový komplex 500 jednotiek (U) suchej substancie.

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 v zmysle pes equinus na podklade spasticity u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou (DMO) od 2 rokov,
* symptomatickú liečbu fokálnej spasticity horných končatín u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou od 2 rokov,
* spastickú torticollis dospelých,
* blefarospazmus dospelých,
* hemifaciálny spazmus dospelých,
* hyperfunkčné línie na tvári a hyperhidróza.

Poznámka:

Pred začatím liečby liekom Dysport 500 U má byť pacient informovaný, že existujú aj ďalšie možnosti liečby (medicínske, chirurgické) a že nie všetci pacienti reagujú na liečbu liekom Dysport. Rovnako môžu niektorí pacienti prejaviť len čiastočné zmiernenie príznakov.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Jednotky lieku sú špecifické pre liek Dysport 500 U a nie sú zameniteľné s iným liekom obsahujúcim botulínový toxín.

Dysport 500 U majú podávať len školení lekári. Pred prepichnutím septa sa musí exponované miesto podania hlavnej dávky vyčistiť alkoholom. Odporúčajú sa ihly veľkosti 23 alebo 25 G /gauge/.

Návody na riedenie injekčných liekoviek sú špecifické pre každú jednotlivú 300 U a 500 U injekčnú liekovku. Objemy uvedené v tabuľke riedenia nižšie poskytujú koncentrácie špecifické pre použitie pre jednotlivé indikácie.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Výsledná dávka  jednotky/ml | Množstvo rozpúšťadla\* pre injekčnú liekovku s 500 jednotkami | Množstvo rozpúšťadla\* pre injekčnú liekovku s 300 jednotkami |
| 500 jednotky/ml | 1 ml | 0,6 ml |
| 200 jednotky/ml | 2,5 ml | 1,5 ml |
| 100 jednotky/ml | 5 ml | 3 ml |
| \*0,9 % roztok chloridu sodného bez konzervačných látok | | |

Na liečbu spasticity u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou, pri ktorej je dávkovanie jednotiek prispôsobené telesnej hmotnosti, môže byť požadované ďalšie riedenie, aby sa dosiahol výsledný objem na injekciu.

**Symptomatická liečba fokálnej spasticity u dospelých**

***Horné končatiny***

Dávkovanie

##### Dávkovanie pre iniciálne a následné liečebné podania by malo byť prispôsobené individuálne na základe veľkosti, počtu a lokalizácii postihnutých svalov, stupňa spasticity, prítomnosti lokálnej svalovej slabosti, reakcie pacienta na predchádzajúcu liečbu a/alebo na základe predchádzajúceho nežiaduceho účinku s botulotoxínom typu A – komplex hemaglutinínu v anamnéze. V klinických štúdiách, boli dávky 500 U, 1 000 U a 1 500 U rozdelené medzi vybrané svaly v liečebných podaniach ako je uvedené nižšie. Dávky vyššie ako 1 000 U, až do 1 500 U sa možu podať v prípade ak dochádza k aplikácii aj do ramenného svalu.

1. Zvyčajne sa nepodáva viac ako 1 ml do jedného miesta vpichu.

# Dávky presahujúce 1 500 U Dysportu neboli pri liečbe spasticity horných končatín u dospelých preskúmané.

|  |  |
| --- | --- |
| **Injikovaný sval** | **Odporúčaná dávka Dysportu (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* (dlhá hlava)  *Pectoralis Major*  *Subscapularis*  *Latissimus Dorsi* | 150 - 300 U  150 - 300 U  150 - 300 U  150 - 300 U |

1. Aj keď konkrétna lokalizácia miesta vpichu môže byť určená palpáciou, odporúča sa použitie techník ako napr. elektromyografia, elektrická stimulácia alebo ultrazvuk pre určenie miesta vpichu.

Opakovaná liečba s botulotoxínom typu A – komplex hemaglutinínu by mala byť podaná, až vtedy, keď účinok predchádzajúcej injekcie vymizol, ale nie skôr ako 12 týždňov po predchádzajúcej injekcii. Väčšina pacientov v klinických štúdiách bola opakovane liečená medzi 12-16 týždňami, avšak niektorí pacienti mali dlhšie trvanie odpovede na liečbu, t.j 20 týždňov. Stupeň a charakter svalovej spasticity v dobe podania opakovanej injekcie si môže vyžadovať zmenu v dávkovaní botulotoxínu typu A – komplex hemaglutinínu a zmenu svalov, do ktorých je podávaný.

Klinické zlepšenie môže byť očakávané týždeň po podaní botulotoxínu typu A – komplex hemaglutinínu.

***Dolné končatiny***

Dávkovanie

V jednom ošetrení sa môžu podávať intramuskulárne dávky do 1 500 U. V počiatočných a následných liečebných ošetreniach má byť presná dávka prispôsobená jednotlivcovi na základe veľkosti a počtu svalov, ktorých sa to týka, závažnosti spasticity a tiež na základe zohľadnenia prítomnosti lokálnej svalovej slabosti a reakcie pacienta na predchádzajúcu liečbu. Celková dávka však nemá prekročiť 1 500 U.

Vo všeobecnosti sa nemá podávať do jedného miesta vpichu injekcie viac ako 1 ml.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sval** | **Odporúčaná dávka**  **Dysportu (U)** | **Počet miest vpichu na sval** |
| **Distálny** | | |
| *Soleus* | 300 – 550 U | 2 - 4 |
| *Gastrocnemius* |  |  |
| mediálny | 100 – 450 U | 1 - 3 |
| laterálny | 100 – 450 U | 1 - 3 |
| *Tibialis posterior* | 100 – 250 U | 1 - 3 |
| *Flexor digitorum longus* | 50 – 200 U | 1 - 2 |
| *Flexor digitorum brevis* | 50 – 200 U | 1 - 2 |
| *Flexor hallucis longus* | 50 – 200 U | 1 - 2 |
| *Flexor hallucis brevis* | 50 – 100 U | 1 - 2 |

Stupeň a tvar svalovej spasticity v okamihu opätovnej injekcie môžu vyžadovať zmeny v dávke Dysport 500 U a miesta vpichu do svalov.

Aj keď sa konkrétne umiestnenie miesta vpichu môže stanoviť palpáciou, na pomoc presného zamerania miesta vpichu sa odporúča používanie injekčných orientačných techník, napr. elektromyografia, elektrická stimulácia alebo ultrazvuk.

Opakované podanie liečby Dysportom 500 U má byť každých 12 až 16 týždňov, alebo dlhšie ak to je potrebné na základe klinických príznakov, a nie skôr ako 12 týždňov po predchádzajúcej injekcii.

***Horné a dolné končatiny***

Pokiaľ je požadovaná úprava v hornej a dolnej končatiny počas jedného ošetrenia, má byť dávka injektovaného Dysportu 500 U do každej končatiny prispôsobená individuálnym potrebám, bez prekročenia celkovej dávky 1 500 U.

*Starší pacienti (≥ 65 rokov):* Klinická skúsenosť nepotvrdila rozdiely v odpovedi na liečbu medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi. Vo všeobecnosti, starší pacienti majú byť sledovaní za účelom zhodnotenia ich znášania liečby s botulotoxínom typu A – komplex hemaglutinínu, z dôvodu vyššieho počtu sprievodných ochorení a užívania iných liekov.

Spôsob podávania

Pri liečbe fokálnej spasticity horných a dolných končatín u dospelých sa Dysport 300 U riedi v 0,6 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného injekcie, čím vznikne roztok s koncentráciou ekvivalentnou Dysportu 500 U obsahujúci 100 U v 1 ml, 200 U v 1 ml alebo 500 U v 1 ml. Dysport 300 U sa v tejto indikácii podáva intramuskulárne do vyššie popísaných svalov.

**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 na začiatku liečby a pri následnej liečbe by malo byť individuálne prispôsobené veľkosti, počtu a umiestneniu zasiahnutých svalov, závažnosti spasticity, prítomnosti lokálnej svalovej slabosti, reakcii pacienta na predchádzajúcu liečbu a/alebo minulým nežiadúcim udalostiam s botulotoxínom.

Maximálna podaná dávka Dysportu 500 U nesmie prekročiť 15 U/kg pri jednostrannej injekcii do dolnej končatiny alebo 30 U/kg pre bilaterálne injekcie. Okrem toho, celková podaná dávka pri jednom liečebnom ošetrení nesmie presiahnuť 1 000 jednotiek alebo 30U/kg, podľa toho, čo je nižšie. Celková podaná dávka by mala byť rozdelená medzi postihnuté spastické svaly dolnej končatiny (dolných končatín). Ak je to možné, dávka by mala byť distribuovaná do viac ako 1 injekčného miesta v každom svale. Nie viac ako 0,5 ml Dysportu 500U by malo byť podaných do 1 injekčného miesta. Pozri tabuľku pre odporúčané dávkovanie (nižšie).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sval** | **Odporúčaná dávka pre sval/nohu (U/kg telesnej váhy)** | **Počet injekčných miest na sval** |
| **Distal** | | |
| *m. gastrocnemius* | 5 až 15 U/kg | do 4 |
| *m. soleus* | 4 až 6 U/kg | do 2 |
| *m. tibialis posterior* | 3 až 5 U/kg | do 2 |
| **Celková dávka** | až do 15 U/kg/dolná končatina | |

Hoci aktuálna lokalizácia miesta vpichu môže byť určená palpáciou, použitie navádzacej techniky, napr.elektromyografie, elektrickej stimulácie alebo ultrazvuku je odporúčané pre určenie miesta vpichu.

Opakovaná liečba Dysportom 500 U by mala byť podaná v prípade, že sa znížil vplyv predchádzajúcej injekcie, ale nie skôr ako 12 týždňov po predchádzajúcej injekcii. Väčšina pacientov v klinických štúdiách bola opakovane ošetrená medzi 16-22 týždňami; avšak niektorí pacienti mali dlhšie trvanie odpovede, t.j. 28 týždňov. Stupeň a stav svalovej spasticity v čase opakovanej injekcie si môžu vynútiť zmeny v dávke Dysportu a svaloch, ktoré majú byť injikované.

***Fokálna spasticita horných končatín u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou***

Dávkovanie

Dávkovanie na začiatku liečby a pri následnej liečbe má byť individuálne prispôsobené veľkosti, počtu a umiestneniu zasiahnutých svalov, závažnosti spasticity, prítomnosti lokálnej svalovej slabosti, reakcii pacienta na predchádzajúcu liečbu a/alebo minulým nežiadúcim udalostiam s botulotoxínom.

Maximálna podaná dávka Dysportu pri jednostrannej injekcii pri jednom liečebnom ošetrení nesmie prekročiť 16 U/kg alebo 640 jednotiek, podľa toho, čo je nižšie. Pri bilaterálnej injekcii pri jednom liečebnom ošetrení, maximálna podaná dávka Dysportu nesmie prekročiť 21 U/kg alebo 840 jednotiek, podľa toho, čo je nižšie.

Celková podaná dávka sa má rozdeliť medzi postihnuté spastické svaly hornej končatiny (horných končatín). Nemá sa podať viac ako 0,5 ml Dysportu do 1 injekčného miesta. Pozri tabuľku pre odporúčané dávkovanie (nižšie).

**Dávkovanie Dysportu do svalu pri spasticite horných končatín u pediatrických pacientov**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sval** | **Odporúčaná dávka pre sval/nohu (U/kg telesnej váhy)** | **Počet injekčných miest na sval** |
| **Distal** | | |
| *m. brachialis* | 3 až 6 U/kg | do 2 |
| *m. brachioradialis* | 1,5 až 3 U/kg | 1 |
| *m. biceps brachii* | 3 až 6 U/kg | do 2 |
| *m. pronator teres* | 1 až 2 U/kg | 1 |
| *m. pronator quadratus* | 0,5 až 1 U/kg | 1 |
| *m. flexor carpi radialis* | 2 až 4 U/kg | do 2 |
| *m. flexor carpi ulnaris* | 1,5 až 3 U/kg | 1 |
| *m. flexor digitorum profundus* | 1 až 2 U/kg | 1 |
| *m. flexor digitorum superficialis* | 1,5 až 3 U/kg | do 4 |
| *m. flexor pollicis brevis/opponens pollicis* | 0,5 až 1 U/kg | 1 |
| *m. adductor pollicis* | 0,5 až 1 U/kg | 1 |
| **Celková dávka** | až do 16 U/kg v prípade jednej hornej končatiny (a nesmie presiahnuť 21 U/kg pri injekcii do oboch horných končatín) | |

Hoci aktuálna lokalizácia miesta vpichu môže byť určená palpáciou, použitie navádzacej techniky, napr. elektromyografie, elektrickej stimulácie alebo ultrazvuku je odporúčané pre určenie miesta vpichu.

Opakovaná liečba Dysportom má byť podaná v prípade, že sa znížil vplyv predchádzajúcej injekcie, ale nie skôr ako 16 týždňov po predchádzajúcej injekcii. Väčšina pacientov v klinických štúdiách bola opakovane ošetrená medzi 16-28 týždňami; avšak niektorí pacienti mali dlhšie trvanie odpovede, t.j. 34 týždňov alebo viac. Stupeň a stav svalovej spasticity v čase podania opakovanej injekcie môžu vyžadovať zmeny v dávke Dysportu a zmenu svalov, do ktorých má byť podaná injekcia.

***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 sa treba riadiť dávkovaním pri jednotlivých indikáciách, t.j. liečba fokálnej spasticity horných končatín alebo dynamickej deformity nohy u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou. Podaná dávka Dysportu pri súbežnej liečbe pri jednom liečebnom ošetrení nesmie prekročiť 30 U/kg alebo 1 000 jednotiek, podľa toho, čo je nižšie.

Opakovaná liečba Dysportom by mala byť podaná v prípade, že sa znížil účinok predchádzajúcej injekcie, ale nie skôr ako 12 až 16 týždňov po predchádzajúcej injekcii. 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 500 U riedi v 0,9 % roztoku chloridu sodného (pozri tiež časť 6.6) a je podaný intramuskulárne tak, ako je popísané vyššie.

**Spastická torticollis**

Dávkovanie

Dávky odporúčané na torticollis sa dajú podať dospelým každého veku za predpokladu, že majú normálnu hmotnosť a žiadne známky zmenšenej krčnej svalovej hmoty. Nižšia dávka je vhodná u pacientov so zmenšenou telesnou hmotnosťou a u starších pacientov, kde môže byť zmenšená svalová hmota.

Iniciálna odporúčaná dávka na liečbu spastickej torticollis je 500 U (1 ml) na pacienta, podaná rozdelene do 2 alebo 3 najaktívnejších krčných svalov.

Pri rotačnom torticollis sa rozdelí 500 U podaním 350 U do *musculus splenius capitis* ipsilaterálne v smere rotácie brady/hlavy a 150 U do *musculus sternocleidomastoideus* kontralaterálne k rotácii.

Pri laterocollis sa rozdelí 500 U podaním 350 U do ipsilaterálneho *musculus splenius capitis* a 150 U do ipsilaterálneho *musculus sternocleidomastoideus*. V prípadoch spojených s eleváciou ramena môže vyžadovať liečbu aj ipsilaterálny *musculus trapezoideus* alebo *musculus levator scapulae,* a to pri viditeľnej hypertrofii svalu alebo podľa elektromyografických nálezov (EMG). Pokiaľ je potrebné podať injekciu do 3 svalov, rozdelí sa 500 U podaním 300 U do *musculus splenius capitis*, 100 U do *musculus sternocleidomastoideus* a 100 U do tretieho svalu.

Pri retrocollis sa rozdelí 500 U podaním 250 U do každého *musculus splenius capitis*. Obojstranná injekcia do *musculus splenius* môže zvýšiť riziko slabosti krčných svalov.

U všetkých ostatných foriem torticollis veľmi závisí na znalosti špecialistu a na EMG, aby boli určené a liečené najaktívnejšie svaly. EMG sa má používať diagnosticky na všetky komplexné formy torticollis, na prehodnotenie po neúspešnej injekcii u nekomplexných prípadov a na zavádzanie injekcie do hlbokých svalov alebo u pacientov s nadváhou so zle palpovateľnými krčnými svalmi.

Pri opakovanom podaní môže byť dávka prispôsobená klinickej odpovedi a pozorovaným nežiaducim účinkom. Odporúča sa rozmedzie dávok od 250 U do 1 000 U. Vyššia dávka už môže byť spojená so zvýšením nežiaducich účinkov, predovšetkým dysfágie. Maximálna podaná dávka nesmie presiahnuť 1 000 U.

Ústup symptómov pri torticollis sa dá očakávať v priebehu týždňa po injekcii. Injekcia sa má opakovať približne každých 16 týždňov alebo tak, ako to vyžadujú opakujúce sa príznaky, ale nie častejšie než každých 12 týždňov.

*Deti:* Bezpečnosť a účinnosť Dysportu 500 U u detí v liečbe spastického torticollis nebola preukázaná.

Spôsob podávania

Na liečbu spastického torticollis sa Dysport 500 U pripraví pridaním 1 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného injekcie, aby sa získal roztok obsahujúci 500 U v 1 ml Dysportu 500 U. Dysport 500 U sa podáva intramuskulárnou injekciou do určených miest.

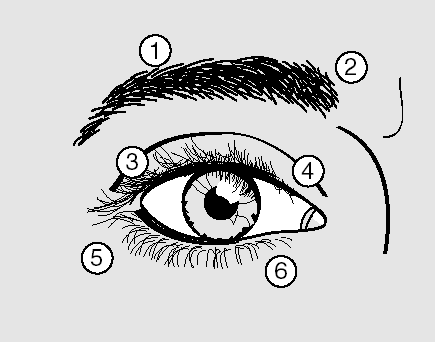
**Blefarospazmus a hemifaciálny spazmus**

Dávkovanie

V klinických štúdiách skúmajúcich dávku použitého Dysportu 500 U na liečbu benígneho esenciálneho blefarospazmu bola dávka 40 U na jedno oko významne účinná. Dávka 80 U na jedno oko mala za následok dlhšie trvanie účinku. Avšak výskyt lokálnych nežiaducich účinkov (najmä ptóza), boli závislé na dávke.

Injekcia 10 U (0,05 ml ) sa má podať mediálne a 10 U (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.

Za účelom zníženia rizika ptózy, je potrebné sa vyvarovať injekcie blízko *musculus levator palpebrae superioris.*



Pri injekcii do horného viečka sa ihla má smerovať von z jeho stredu, aby nebol zasiahnutý *musculus levator*. Priložený obrázok má pomôcť v umiestnení injekcií. Začiatok ústupu symptómov sa dá očakávať v priebehu 2 až 4 dní s maximálnym efektom za 2 týždne.

Injekcie sa majú opakovať približne každých 12 týždňov alebo podľa potreby k prevencii návratu príznakov, ale nie častejšie než každých dvanásť týždňov. Pri nasledujúcom podaní, ak odpoveď počiatočnej liečby je považovaná za nedostatočnú, potreba dávky môže byť zvýšená na 60 jednotiek: 10 U (0,05 ml) mediálne a 20 U (0,1 ml) laterálne, na 80 jednotiek: 20 U (0,1 ml) mediálne a 20 U (0,1 ml) laterálne alebo až na 120 jednotiek: 20 U (0,1 ml) mediálne a 40 U (0,2 ml) laterálne nad a pod každé oko podľa vyššie popísaného spôsobu. Je možné injikovať rovnaké miesta v *musculus frontalis* nad obočím (1 a 2), ak spazmus prekáža zraku.

V prípade jednostranného blefarospazmu sa injekcie obmedzia na postihnuté oko.

Pacienti s hemifaciálnym spazmom sa majú liečiť ako pri jednostrannom blefarospazme.

Odporúčané dávky sa dajú podať dospelým každého veku vrátane starších pacientov.

V liečbe blefarospazmu a hemifaciálneho spazmu, maximálna dávka nemá prekročiť celkovú dávku 120 U na jedno oko.

*Deti:* Bezpečnosť a účinnosť Dysportu 500 U v liečbe blefarospazmu a hemifaciálneho spazmu u detí nebola preukázaná.

Spôsob podávania

Na liečbu blefarospazmu alebo hemifaciálneho spazmu sa Dysport 500 U pripraví pridaním 2,5 ml

0,9 % roztoku chloridu sodného injekcie, aby sa dosiahlo riedenie roztoku obsahujúce 200 U v 1 ml Dysportu 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

Odporúčaná počiatočná dávka je 100 U na podpazušie. Ak sa požadovaný efekt nedostaví, v opakovaných aplikáciách sa môže zvýšiť dávka až na 200 U.

Maximálna podaná dávka nesmie presiahnuť 200 U na axillu.

Oblasť, ktorá sa má ošetriť, sa má určiť dopredu Minorovým „jódamidovým“ testom. Obe axily sa majú očistiť a dezinfikovať. Liek sa má injikovať do 10 bodov intradermálne po 10 U a tak sa dosiahne celková dávka 100 U. Maximálny účinok sa dostaví na druhý týždeň po aplikácii. Vo väčšine prípadov odporúčaná dávka zabezpečí 48 týždňový ústup potenia. Ďalšia aplikácia sa má načasovať individuálne, keď sa pacientove potenie vráti k hodnotám pred aplikáciou, ale nie častejšie ako každých 12 týždňov. Existujú dôkazy kumulatívneho efektu opakovaných dávok, a preto sa tieto musia určiť individuálne. U palmárnej hyperhidrózy je celková dávka na jednu dlaň 120 U subkutánne, rozmiestnená do 6 rôznych miest, 20 U na jedno injekčné miesto.

*Deti:* Bezpečnosť a účinnosť Dysportu 500 U v liečbe hyperhidrózy detí nie je dokázaná.

#### Spôsob podávania

Na liečbu axilárnej hyperhidrózy sa Dysport 500 U rekonštituuje s 2, 5 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného injekcie, ktorý obsahuje 200 U v 1 ml Dysportu 500 U a podáva sa intradermálnou injekciou tak, ako je popísané vyššie. Dysport 500 U sa aplikuje intradermálnou injekciou na desiatich miestach.

**Hyperfunkčné línie na tvári**

Dávkovanie

Na liečbu hyperfunkčných línií na tvári sa odporúča použiť elektromyografiu s cieľom získať maximálny terapeutický efekt pri minimálnej možnej použitej dávke lieku.

Dávku musí stanoviť lekár na základe svalovej sily a svalovej kinetiky pacienta.

Aplikácia sa vykonáva intramuskulárne do svalu súvisiaceho s hyperfunkčnou líniou, a to injekčnou striekačkou s inzulínovou ihlou 30 ½ gauge.

Objem sa môže líšiť podľa rekonštitúcie (nariedenia), o ktorom rozhodne lekár podľa toho, aký objem považuje za najvhodnejší pre daného pacienta.

Odlíčte a dezinfikujte pokožku lokálnym antiseptikom v glabelárnej oblasti. Intramuskulárnu injekciu treba aplikovať do pokožky pod pravým uhlom pri použití sterilných ihiel veľkosti 29 – 30.

Odporúčaná dávka 50 U (0,25 ml) Dysportu 500 U sa musí rozdeliť do 5 injekčných miest.

10 jednotiek je nutné intramuskulárne aplikovať do každého z piatich miest: 2 injekcie do zvrašťovača obočia (*corrugator supercilii*) v 5 mm rozmedzí a jedna injekcia do štíhleho svalu (*musculus procerus*) blízko nazálno frontálneho oblúka.

Najvnútornejší bod, *corrugator*, sa nachádza 8 mm od *procerus* a 8 mm od vrchnej strany očnice. Pacient by mal pravidelne zmršťovať čelo, aby sa tieto body dali lepšie určiť.

Aby nedošlo k ptóze, je nutné vyhnúť sa injekciám do oblasti *levator palpebrae superoris*. Vpichy do laterálneho *corrugatora* musia byť vykonané aspoň 1cm nad oblasťou nadočnicovej kosti.

(obr.:C1- C2*: Corrugator supercilii*/ P: *Musculus procerus*).





**Injekcie sa musia opakovať približne každých 16 týždňov. Prestávka medzi injekciami nemá byť menej ako 3 mesiace.**

Vejáriky vrások: 30 U - 45 U na každej strane, rozmiestnených do troch bodov od 10 U do 15 U v úrovni očného kútika a 1 cm laterálne k laterálnej stene orbity. Ďalší bod leží 1,5 cm pod vyššie uvedeným bodom a mierne mediálne od prvého aplikačného miesta.

Aby sa dosiahol lepší výsledok liečby, môže sa aplikačné miesto jemne masírovať, silnejšie vonkajším smerom. Je možné pridať aplikačné miesta, je však treba mať na pamäti, že účinok toxínu sa obvykle rozšíri v oblasti 1 cm od injekčného miesta. Táto injekcia môže spôsobiť diplopiu, ektropium a asymetrický úsmev z poškodenia hornej časti *m. zygomaticus*.

Horizontálne línie v oblasti čela: aplikuje sa 30 U - 45 U pre parciálnu liečbu a 60 U - 80 U pre úplnú paralýzu. Zdanlivá čiara sa vedie horizontálne cez čelo medzi obočím a vlasovou čiarou. Do každého bodu sa aplikuje 6 U. Počiatočná čiara môže začínať na vertikálnej čiare prechádzajúcej cez každú pupilu. Medzi tieto dve miesta sa aplikujú dve ďalšie injekcie s rovnakými dávkami, takže celkom sa liek podá na tejto horizontálnej čiare do štyroch rovnako vzdialených miest. Miesta aplikácie sa pevne masírujú.

Pevne masírujte nasledujúce miesta; krk (platyzma) 90 U - 180 U celkom na oboch stranách. Vyššie dávky môžu spôsobiť dysfágiu alebo slabosť krčných svalov z pôsobenia toxínu na svalovú skupinu v blízkosti miesta aplikácie.

Poučte pacienta, aby vyvolal kontrakciu platyzmy, čím sa zreteľne ukážu pruhy platyzmy.

Celková dávka 45 U sa aplikuje do 3 miest (15 U do každého miesta). Normálne sa liek aplikuje pri každej návšteve do 2 - 4 oblastí, celkom teda 90 U - 180 U. Horizontálne línie sa liečia podaním 60 U - 90 U pozdĺž línií vo vzdialenostiach 2-3 cm.

Línie v hornej oblasti pery: aplikuje sa 6 U - 27 U, 3 U - 6 U na líniu. Začína sa s nižšou dávkou a povrchnejšie, aby sa neohrozila činnosť úst. *Sulcus nasolabialis* – 6 U - 10 U na každej strane za EMG lokalizácie *m. levator labii superioris* a nosného krídla. Oblasť brady – 15 U - 30 U. Injekcie v tejto oblasti môžu ľahko viesť k poškodeniu funkcie úst. Použite nižšiu počiatočnú dávku. Stupňujte oslabovanie ďalšími aplikáciami pri opakovaných návštevách. Účinok začína obvykle za 4-72 hodín po podaní a trvá 4-6 mesiacov.

*Deti:* Použitie Dysportu 500 U pri liečbe hyperfunkčných línií na tvári sa neodporúča u pacientov mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Stredná časť veka (gumová zátka), ktorá je vystavená vplyvu vzduchu, sa musí bezprostredne pred prepichnutím gumovej zátky očistiť alkoholom.

**rekonštitúcia LIEku Dysport 500 U**

|  |  |
| --- | --- |
| **fyziologický roztok** | **jednotky / 0,1 ml** |
| **1,66 ml** | **30 U** |
| **2,5 ml** | **20 U** |
| **3,3 ml** | **15 U** |
| **4,0 ml** | **12,5 U** |

Pri liečbe hyperfunkčných línií na tvári a hyperhidrózy sa musí urobiť rekonštitúcia podľa indikácií pomocou tabuľky rekonštitúcia LIEku Dysport 500 U uvedenej vyššie. Lekár určí správne dávkovanie na základe klinickej anamnézy pacienta.

Pri liečbe hyperfunkčných línií na tvári sa liek musí rekonštituovať 0,9 % roztokom chloridu sodného pre intravenózne použitie (fyziologický roztok). Liek sa musí aplikovať intramuskulárne, obvykle ihlou 30 G do vopred určených oblastí.

Pri liečbe glabelárnych vrások má byť liek pred injekciou pripravený pomocou 0,6 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Toto poskytne číry roztok obsahujúci 125 Ipsenove jednotky aktívneho roztoku.

Jednotky liečiva (botulotoxín typu A) sú špecifické pre tento liek a nesmú byť použité ako numericky rovnocenné u iných prípravkov obsahujúcich botulotoxín typu A. Štúdie klinickej ekvivalencie ukazujú na pomer jednotiek 1:3 medzi botulotoxínom typu A amerického a európskeho pôvodu. Dávku a riedenie musí určiť odborný lekár, pričom berie do úvahy kinetické svalové rozdiely medzi jednotlivými pacientmi.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Hlásené boli nežiaduce účinky súvisiace so šírením toxínu mimo miesta aplikácie (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených terapeutickými dávkami sa môže vyskytnúť nadmerná svalová slabosť.

Riziko výskytu týchto nežiaducich účinkov môže byť znížené použitím najnižšej účinnej dávky a neprekročením maximálnej odporúčanej dávky.

Dysport 500 U sa má použiť s opatrnosťou pod prísnym dohľadom a u pacientov so subklinickými alebo klinickými známkami zistiteľnej poruchy neuromuskulárneho prenosu (napr. myasténia gravis). Títo pacienti môžu mať na lieky ako je Dysport 500 U zvýšenú citlivosť, ktorá môže viesť k nadmernej slabosti svalov.

Odporúčané dávkovanie a frekvencia podávania Dysportu 500 U sa nesmie prekročiť.

U pacientov liečených terapeutickými dávkami sa môže vyskytnúť nadmerná svalová slabosť.

Veľmi vzácne prípady smrti boli hlásené po liečbe botulotoxínom typu A alebo B, občas súvisiace s dysfágiou, pneumopatiou (ktorá zahŕňala, ale nebola obmedzená len na dyspnoe, respiračné zlyhanie, zastavenie dýchania) a/alebo u pacientov s významnou asténiou.

U pacientov s primárnymi neurologickými poruchami vrátane ťažkostí s prehĺtaním je zvýšené riziko výskytu týchto nežiaducich účinkov. U týchto pacientov musí byť liečba použitá pod dozorom lekára - špecialistu a má sa použiť len vtedy, ak sa zhodnotí, že prínos liečby vyváži riziko.

Dysport 500 U sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcimi problémami s prehĺtaním alebo dýchaním, nakoľko tieto sa môžu zhoršiť a následne rozšíriť účinok toxínu do príslušných svalov. Zriedkavo sa pozorovala ašpirácia a je rizikom pri liečbe pacientov s chronickým respiračným ochorením.

Pacienti a opatrovatelia musia byť poučení tak, aby vyhľadali okamžité lekárske ošetrenie ak sa objavia poruchy prehĺtania, reči alebo dýchania.

Pri liečbe fokálnej spasticity postihujúcej dolné končatiny u dospelých je potrebná opatrnosť najmä u starších pacientov, ktorí môžu byť vystavení vyššiemu riziku pádu. V placebo kontrolovaných klinických štúdiách, kde boli pacienti liečení na spasticitu dolných končatín došlo k pádu u 9,4 % (Dysport 1 000 U), 6,3 % (Dysport 1 500 U) a 3,7 % (placebo) pacientov.

Tréning: firma pomôže s tréningom na podávanie injekcií Dysportu 500 U.

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

Je dôležité sledovať pacientovu anatómiu tváre pred podaním Dysportu 500 U na reguláciu glabelárnych a laterálnych očných línii. Asymetria tváre, ptóza, neúmerné uvoľňovanie kože, zjazvenie a hociktoré zmeny tejto anatómie ako výsledok predchádzajúcich chirurgických zákrokov majú byť brané do úvahy.

Tvorba protilátok proti botulínovému toxínu bola vyšetrovaná u malého počtu pacientov liečených botulotoxínom typu A – komplex hemaglutinínu. Klinicky môžu byť neutralizujúce protilátky zistené významné zníženou odpoveďou a/alebo potrebou trvalého užívania vyšších dávok.

Ako pri každej intramuskulárnej injekcii má byť Dysport 500 U používaný iba u tých pacientov, kde je to naozaj nutné - v prípade dlhotrvajúcich krvácaní, infekcií alebo zápalov na príslušnom mieste.

Dysport 500 U má byť použitý len na liečbu jedného pacienta, počas jednej liečby . Akékoľvek nepoužité zvyšky lieku majú byť zlikvidované v súlade s časťou 6.6 (Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom). Špecifické opatrenia sú požadované k príprave a spôsobu podania lieku, k inaktivácii a likvidácii nepoužitého nariedeného roztoku (pozri časť 6.6).

Liek obsahuje malé množstvo albumínu. Riziko prenosu vírusovej infekcie po použití ľudskej krvi alebo prípravkov z krvi sa nemôže vylúčiť s absolútnou istotou.

Použitie u detí

Pri liečbe spasticity súvisiacej s detskou mozgovou obrnou sa má Dysport 500 U použiť iba u detí starších ako 2 roky. Postmarketingové správy o možnom šírení toxínu do vzdialených miest od podania u pediatrických pacientov s komorbiditou, najmä s mozgovou obrnou boli hlásené veľmi zriedkavo. Vo všeobecnosti bola v týchto prípadoch použitá vyššia dávka ako je odporúčaná dávka (pozri časť 4.8).

Vyskytli sa zriedkavé spontánne hlásenia úmrtí, ktoré sa spájajú s aspiračnou pneumóniou u detí s ťažkou mozgovou obrnou po liečbe botulotoxínom, vrátane následného použitia mimo indikácie – off label use (napríklad oblasť krku). Je potrebná mimoriadna opatrnosť pri liečbe pediatrických pacientov s výraznou neurologickou poruchou, dysfágiou alebo s nedávnou anamnézou aspiračnej pneumónie alebo pľúcnym ochorením. U pacientov s nevyhovujúcim zdravotným stavom sa má liečba podávať iba vtedy, ak potenciálny prínos pre konkrétneho pacienta prevažuje nad jeho rizikami.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Účinky botulotoxínu sa umocňujú u liekov interferujúcich priamo alebo nepriamo s neuromuskulárnou funkciou (svalové relaxanciá tubokurarínového typu a aminoglykozidové antibiotiká), a takéto lieky sa majú používať s opatrnosťou u pacientov liečených botulotoxínom.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Existujú obmedzené údaje o použití komplexu *Clostridium botulinum* toxínu typu A - hemaglutinín u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nesignalizujú priame a nepriame škodlivé účinky čo sa týka gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo popôrodného vývoja, iné ako pri vysokých dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek (pozri časť 5.3).

Komplex botulotoxínu typu A s hemaglutinínom má byť použitý počas gravidity iba pokiaľ prínos prevýši akékoľvek potenciálne riziko pre plod. Pri predpísaní Dysportu 500 U tehotnej žene je potrebné ju náležité poučiť.

Nie je známe, či je komplex *Clostridium botulinum* toxín A- hemaglutinín vylučovaný do materského mlieka. Exkrécia do mlieka nebola študovaná ani u zvierat. Použitie komplexu botulotoxín typu A- hemaglutinín počas laktácie sa neodporúča.

* 1. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Existuje potenciálne riziko svalovej slabosti alebo poruchy zraku, ktorá, pokiaľ sa vyskytne, môže dočasne narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Veľmi časté: (≥ 1/10). Časté: (≥ 1/100 až < 1/10). Menej časté: (≥ 1/1 000 až< 1/100). Zriedkavé: (≥ 1/10 000 až< 1/1 000). Veľmi zriedkavé: (< 1/10 000)

Všeobecné:

Približne u 25 % pacientov, ktorí boli liečení Dysportom 500 U počas niekoľkých klinických štúdií na blefarospazmus, hemifaciálny spazmus, torticollis, spasticitu spojenú s mozgovým ochrnutím alebo cievnu mozgovú príhodu a bočné vejáriky vrások boli pozorované nežiaduce účinky.

Existujú ojedinelé správy o precitlivenosti.

Nežiaduce účinky pochádzajúce z rozdelenia účinkov toxínu do miest vzdialených od miesta injekcie boli hlásené veľmi zriedkavo (nadmerná svalová slabosť, dysfágia, aspiračná pneumónia, ktorá môže byť fatálna).

Poruchy nervového systému:

Zriedkavé: neuralgická amyotrofia

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Menej časté: svrbenie

Zriedkavé: vyrážky

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: celková slabosť, únava, príznaky podobné chrípke, bolesť a/alebo modrina v mieste vpichu.

**Symptomatická liečba fokálnej spasticity u dospelých**

***Horné končatiny***

Nasledujúce nežiaduce účinky, boli hlásené u pacientov liečených Dysportom 500 U pri symptomatickej liečbe fokálnej spasticity horných končatín u dospelých:

Celkové poruchy a reakcie v miesta podania:

Časté: reakcie v mieste vpichu ( napr. bolesť, erytém, opuch, atď), asténia, únava, príznaky podobné chrípke

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: svalová slabosť, kostrová a svalová bolesť, bolesť v končatine

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Menej časté: dysfágia\*

\*Frekvencia dysfágie bola odvodená z údajov zhromaždených z otvorenej štúdie. Dysfágia nebola pozorovaná v dvojito zaslepených štúdiách pre indikáciu horných končatín u dospelých.

Post-marketingová skúsenosť:

Profil nežiaducich účinkov hlásených spoločnosti počas post-marketingového použitia je odrazom farmakológie lieku a účinkov, ktoré sa pozorovali počas klinických štúdií. Sporadicky bola zaznamenaná precitlivenosť.

Nežiaduce účinky vyplývajúce z distribúcie účinkov toxínu do miest vzdialených od miesta injekcie boli hlásené veľmi zriedkavo (nadmerná svalová slabosť, dysfágia, aspiračná pneumónia, ktorá môže byť fatálna).

***Dolné končatiny***

Nasledujúce nežiaduce účinky, boli hlásené pacientov liečených s Dysportom 500 U pri symptomatickej liečbe fokálnej spasticity dolných končatín u dospelých.

Celkové poruchy a reakcie v miesta podania:

Časté: slabosť, únava, ochorenie podobné chrípke, reakcie v mieste vpichu (bolesť, podliatiny, vyrážka, svrbenie)

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu:

Časté: pád

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: svalová slabosť, bolesti svalov

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: dysfágia

Pri liečbe oboch, horných a dolných, končatín súčasne liekom Dysport v celkovej dávke do 1 500 U, neexistujú bezpečnostné poznatky okrem tých, ktoré sa dajú očakávať od samostatného ošetrenia svalov buď hornej alebo dolnej končatiny.

**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 Dysportom kvôli spasticite dolných končatín:

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: svalová slabosť, svalová bolesť

Poruchy obličiek a močových ciest:

Časté: inkontinencia moču

Celkové poruchy a reakcie v miesta podania:

Časté: chrípke podobné ochorenie, reakcia v mieste vpichu (bolesť, začervenanie, modriny atď.),

poruchy chôdze, únava

Menej časté: asténia

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu:

Časté: pád

***Horné končatiny u pediatrických pacientov s detskou mozgovou obrnou***

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: svalová slabosť, svalová bolesť

Celkové poruchy a reakcie v miesta podania:

Časté: chrípke podobné ochorenie, únava, reakcia v mieste vpichu (ekzém, modriny, bolesť, opuch, vyrážka)

Menej časté: asténia

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: vyrážka

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

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o placebom-kontrolovaných klinických štúdiách, podľa existujúcich údajov nie je počet vedľajších účinkov súvisiacich s liečbou vyšší pri dávkach do 30 U/kg alebo 1 000 jednotiek, podľa toho, čo je nižšie, v porovnaní s liečbou svalov horných končatín alebo dolných končatín samostatne.

**Nežiaduce účinky pri liečbe torticollis:**

Nasledujúce nežiaduce účinky, boli hlásené u pacientov liečených Dysportom 500 Upri liečbe torticollis:

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesť hlavy, závrat, faciálna paréza

Poruchy oka:

Časté: zahmlené videnie, zníženie zrakovej ostrosti

Menej časté: diplopia, ptóza

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: dysfónia, dýchavičnosť

Zriedkavé: aspirácia

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté: dysfágia, sucho v ústach

Menej časté: nevoľnosť

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Veľmi časté: svalová slabosť

Časté: bolesť krku, bolesť kostrovej a svalovej sústavy, myalgia, bolesť rúk a prstov, stuhnutosť kostrovej a svalovej sústavy

Zriedkavé: svalová atrofia, porucha čeľuste

Dysfágia bola spojená s dávkovaním a vyskytla sa najčastejšie po injekcii do svalu kývača hlavy. Je potrebné dodržovať miernu diétu, pokiaľ nepominú príznaky.

**Nežiaduce účinky pri liečbe blefarospazmu a hemifaciálneho spazmu**

Nasledujúce nežiaduce účinky, boli hlásené u pacientov liečených Dysportompri liečbe blefarospazmu a hemifaciálneho spazmu:

Poruchy nervového systému:

Časté: faciálna paréza

Menej časté: paralýza VII. nervu

Poruchy oka:

Veľmi časté: ptóza

Časté: diplopia, suché oko, zvýšené slzenie

Zriedkavé: oftalmoplégia

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: edém viečka

Zriedkavé: entropia

Vedľajšie účinky môžu byť spôsobené injekciou Dysportu 500 U do nesprávneho miesta alebo hĺbky a následnou paralýzou susedných svalových skupín.

**Nežiaduce účinky pri liečbe hyperfunkčných línií na tvári**

Nasledujúce nežiaduce účinky, boli hlásené u pacientov liečených Dysportom 500 Upri liečbe hyperfunkčných línií na tvári:

Poruchy oka:

Časté: astenopia, ptóza, edém viečka, zvýšené slzenie, suché oko, svalové trhanie

Zriedkavé: porucha videnia, škvrnité videnie, diplopia, porucha pohyblivostí očí

Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé: hypersenzitivita

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: slabosť priľahlého svalu v oblasti injekcie. Toto môže zvyčajne viesť k zníženiu očného viečka, astenópii alebo paréze lícneho svalu alebo poruche zraku.

Poruchy nervového systému:

Veľmi časté: bolesť hlavy

Časté: paréza lícneho nervu

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Menej časté: kožná vyrážka, svrbenie

Zriedkavé: žihľavka

**Nežiaduce účinky pri liečbe hyperhidrózy**

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené u pacientov liečených Dysportom 500 U pri liečbe hyperhidrózy:

Poruchy nervového systému:

Menej časté: závrat, bolesť hlavy, parestézia, mimovoľné svalové sťahy očného viečka

Poruchy ciev:

Menej časté: nával horúčavy

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: dyspnoe

Menej časté: epistaxa

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: kompenzačné potenie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: bolesť  ramena, paže a krku, myalgia ramena a lýtka

**Post-marketingová skúsenosť**

Profil nežiaducich účinkov hlásených spoločnosti počas post-marketingového používania odráža farmakológiu lieku a odpovedá zodpovedá nežiaducim účinkom počas klinických štúdií.

Ojedinele bola hlásená precitlivenosť.

Nežiaduce účinky súvisiace so šírením toxínu mimo miesta aplikácie boli hlásené veľmi zriedkavo (zvýšená svalová slabosť, dysfágia, aspiračná pneumónia s následkom smrti v niektorých prípadoch) (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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Nadmerné dávky môžu spôsobiť vzdialenú a hlbokú neuromuskulárnu paralýzu. Predávkovanie môže viesť k zvýšenému riziku prenikania neurotoxínu do krvi a môže spôsobiť komplikácie spojené s účinkami perorálnej otravy botulínom (napr. dysfágia a dysfónia).

Ak nadmerné dávky spôsobujú paralýzu svalov dýchacej sústavy, môže byť potrebná respiračná podpora. Odporúča sa všeobecná podporná starostlivosť.

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

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

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, iné periférne pôsobiace myorelaxanciá

ATC kód: M03AX01.

*Clostridium botulinum* toxíntypu A - hemaglutinínový komplex blokuje periférny cholinergický prenos na neuromuskulárnom spojení blokádou uvoľňovania acetylcholínu na presynaptickej membráne. Toxín účinkuje na nervovom zakončení, kde antagonizuje tie pochody, ktoré sú spustené Ca2+ a vrcholí uvoľnením transmiteru. Neúčinkuje na postganglionálny cholinergický prenos ani na postganglionálny sympatický prenos.

Účinok toxínu zahŕňa iniciálny krok naviazania sa, čím sa toxín rýchle a dychtivo pripojí na presynaptickú nervovú membránu. Druhotne nastáva krok internalizácie, v ktorom toxín prechádza presynaptickou membránou, ale ešte nenastáva paralýza. Nakoniec toxín inhibuje uvoľnenie acetylcholínu prerušením Ca2+ sprostredkovaného mechanizmu uvoľnenia acetylcholínu, čím zmenšuje potenciál platničiek a spôsobí paralýzu.

Obnova prenosu vzruchu sa objavuje postupne tak, ako pučia nové nervové zakončenia a tvorí sa kontakt s postsynaptickou motorickou platničkou. Tento proces trvá u experimentálnych zvierat 6-8 týždňov.

**Symptomatická liečba fokálnej spasticity u dospelých**

***Horné končatiny***

Účinnosť a bezpečnosť liečby Dysportom pri spasticite horných končatín bola hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, dvojito-zaslepenej, placebom-kontrolovanej štúdii, v ktorej bolo zaradených 238 pacientov (159 liečených liekom Dysport a 79 placebom) so spasticitou hornej končatiny, ktorí boli najmenej 6 mesiacov po cievnej 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 jednotiek)  (N = 80) | Dysport  (1 000 jednotiek)  (N = 79) | Placebo  (N = 79) | Dysport  (500 jednotiek)  (N = 80) | Dysport  (1 000 jednotiek)  (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 = Least Square (Metóda najmenších štvorcov) (1) Žiadne štatistické testy neboli vykonávané v dôsledku nízkej početnosti placebo skupiny a liečenej skupiny | | | | | | |

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Liečená skupina | 4. týždeň % respondentov | 12. týždeň % respondentov |
| 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 U aj 1 000 U 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 lakťa) pri porovnaní s placebom. Zníženie stupňa spasticity boli pri dávke 1 000 U  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 Dysportu 500 U do postihnutej dolnej končatiny a zároveň 1 000 U do hornej končatiny, s celkovou dávkou maximálne 1 500 U.

Dysport 1 000 U štatisticky zlepšil v 4. týždni aktívny rozsah pohybu (AROM) klinicky významným rozdielom v lakti (+ 18,3 stupňa), zápästí (+ 35,2 stupňa) a svaloch prstov (+ 11,8 stupňa), zatiaľ čo žiadne zlepšenie nebolo pozorované v placebo skupine. Dysport 500 U preukázal podobný benefit pri AROM na svaly prstov.

Zlepšenia v ľahkosti nasadenia fixačnej dlahy sledovaným subjektom boli štatisticky signifikantne väčšie v skupinách liečených dávkami Dysportu 1 000 U a 500 U než v placebo skupine v 4. a 12. týždni.

V následnej otvorenej predĺženej štúdií bola opätovná liečba stanovená na základe klinickej potreby po minimálne 12 týždňoch. Dávky presahujúce 1 000 U, až do 1 500 U boli povolené pri injekciách do ramenného svalu. Pri opakovanej liečbe účinnosť Dysportu 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 Dysportu taktiež pretrvala, alebo sa zlepšila s ohľadom na pasívnu funkčnosť (Dissability Assessment Scale), spasticitu ( Tardieu scale), AROM a uľahčila aplikáciu dláh.

***Dolné končatiny***

Účinnosť a bezpečnosť Dysportu pre liečbu spasticity dolných končatín bola hodnotená v pivotnej randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii, ktorá zahŕňala 385 pacientov so spasticitou dolnej končatiny, s mŕtvicou a poranením mozgu (255 pacientov liečených Dysportom a 130 placebom). Primárnym cieľom bolo skóre MAS (Modified Ashworth Scale) odhadovaný pre členkový kĺb.

Celkový objem 7,5 ml buď Dysportu 1 000 U (N = 127), Dysportu 1 500 U (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 pre členkový kĺb s vystretým kolenom (zahŕňajúci všetky plantárne flexory), bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie pri 1 500 U. Pri hodnotení MAS pre členkový kĺb s ohnutým kolenom (zhŕňajúci všetky plantárne flexory okrem gastrocnemius), bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie pre 1 000 U a 1 500 U.

Zlepšenie v spasticite členkového kĺbu sa preukázalo pomocou Tardieu Scale (TS) so štatisticky významným zlepšením, v stupni závažnosti spasticity, pozorovaného u oboch 1 000 U aj 1 500 U.

Liečba Dysportom bola a tiež spojená so štatisticky významným klinickým zlepšením v oboch dávkach meraného pomocou PGA (Physician Global Assessment).

Po dokončení tejto štúdie vstúpilo 345 pacientov do predĺženej otvorenej štúdie, v ktorej bola stanovená opätovná liečba Dysportom 1 000 U alebo 1 500 U podľa klinickej potreby. Pacienti so súbežnou spasticitou horných a dolných končatín, boli schopní prijať injekcie Dysportu 500 U do postihnutej hornej končatiny a zároveň 1 000 U do dolnej končatiny, s celkovou dávkou maximálne 1 500 U. Zlepšenie v parametroch účinnosti (MAS, PGA a TS) pozorovaných po 4 týždňoch dvojitej zaslepenej liečby dolných končatín s liekom Dysportom, pokračovalo zlepšením v priebehu opakovanej liečby. V dvojito zaslepenej štúdii nebolo pozorované zlepšenie rýchlosti chôdze po jednom ošetrení, ale pozorované bolo po opakovanom ošetrení

**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 nohy v zmysle pes equinus kvôli spasticite (u detí s detskou mozgovou obrnou). Celkovo 235 botulotoxínom doteraz neliečených alebo liečených pacientov s Modified Ashworth Score (MAS) druhého alebo vyššieho stupňa dostalo Dysport v dávke 10 U/kg/noha alebo Dysport 15 U/kg/noha alebo placebo. Štyridsaťjeden percent pacientov bolo liečených bilaterálne s výslednou dávkou Dysportu buď 20 U/kg alebo 30 U/kg. Primárnou premennou účinnosti bola priemerná zmena z východiskového stavu v MAS v plantárnych flexoroch členka v 4. týždni. Sekundárnou premennou účinnosti boli Physicians Global Assessment (PGA) skóre a Mean Goal Attainment Scaling (GAS) skóre v 4. týždni. Pacienti boli sledovaní najmenej po dobu 12 týždňov po ukončení liečby, maximálne však 28 týždňov. Po dokončení tejto štúdie bol pacientom ponúknutý vstup do otvorenej predĺženej štúdie (štúdia Y-55-52120-147).

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Parameter | Placebo  (N = 77) | DYSPORT | |
| 10 U/kg/noha  (N = 79) | 15 U/kg/noha  (N = 79) |
| LS priemerná zmena z východiskového stavu, plantárny sval členka, MAS skóre |  |  |  |
| 4. týždeň | - 0,5 | - 0,9 \*\* | - 1,0 \*\*\* |
| 12. týždeň | - 0,5 | - 0,8 \* | - 1,0 \*\*\* |
| LS priemer skóre pre PGA odpoveď na liečbu [b] |  |  |  |
| 4. týždeň | 0,7 | 1,5 \*\*\* | 1,5 \*\*\* |
| 12. týždeň | 0,4 | 0,8 \* | 1,0 \*\* |
| LS priemerné GAS skóre [a] |  |  |  |
| 4. týždeň | 46,2 | 51,5 \*\*\* | 50,9 \*\* |
| 12. týždeň | 45,9 | 52,5 \*\*\* | 50,5 \* |
| \* p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,003; \*\*\* p ≤ 0,0006 v porovnaní s placebom; LS = Least Square (Metóda najmenších štvorcov)  [a] GAS skóre meria pokrok smerom ku cieľom ktoré boli na začiatku štúdie selektované zo zoznamu 12 kategórií. Piatimi najčastejšie selektovanými cieľmi boli zlepšené chodenie (70,2 %), zlepšené udržiavanie rovnováhy (32,3 %), znížená frekvencia padania (31,1 %), znížená frekvencia zakopnutia (19,6 %) a zlepšená výdrž (17,0 %) | | | |

Bolo pozorované zlepšenie spasticity plantárnych flexorov členku, ako bolo vyhodnotené podľa Tardieu škály. Stupeň spasticity (Y) bol štatisticky významne zlepšený v porovnaní s placebom tak pri skupine prijímajúcej Dysport v dávke 10 U/kg/noha ako aj 15U/kg/noha v 4. týždni a v 12. týždni; uhol zášklbu (Xv3) bol signifikantný pre skupinu 10 U/kg/noha v 12. týždni a v 4. aj 12. týždni pre skupinu prijímajúcu Dysport v dávke 15 U /kg/noha.

V porovnaní s placebom, obe skupiny liečené Dysportom preukázali výrazné zlepšenie celkového skóre podľa Observational Gait Scale (OGS) oproti východiskovému stavu v 4. týždni a štatisticky významne vyšší podiel pacientov reagujúcich na liečbu v zmysle počiatočnej kontrakcie chodidla pri OGS v 4. a 12. týždni.

Rodičia pacientov vyplnili ochorenie špecifický Modul pre DMO vrámci Pediatrického inventára kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory). Došlo k štatisticky významnému zlepšeniu v parametri únava oproti východiskovému stavu v 12. týždni v skupine prijímajúcej Dysport v dávke 10 U/kg/noha aj 15 U/kg/noha v porovnaní s placebom. Žiadne ďalšie štatisticky významné zlepšenie nebolo pozorované.

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 liečby Dysportom pri spasticite horných končatín u detí bola hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, dvojito-zaslepenej, kontrolovanej štúdii, v ktorej boli porovnané dávky 8 U/kg až 16 U/kg podané do vybraných častí hornej končatiny s kontrolnou skupinou s nízkou dávkou 2 U/kg. V štúdii bolorandomizovaných celkovo 212 pacientov bez predchádzajúcej liečby botulotoxínom alebo predtým liečených pacientov so spasticitou horných končatín v dôsledku mozgovej obrny (skóre modifikovanej Ashworthovej stupnice (MAS, Modified Ashworth Scale) ≥ 2 v primárnej cieľovej svalovej skupine (PTMG, Primary targeted muscle group)).

Po úvodnej liečbe bolo možné podať až 3 ďalšie liečby Dysportu v plánovaných dávkach buď 8 U/kg alebo 16 U/kg, hoci skúšajúci sa mohol rozhodnúť zvýšiť alebo znížiť dávku (ale nesmela byť vyššia ako 16 U/kg).

Celková dávka Dysportu bola intramuskulárne podaná do postihnutých svalov horných končatín, ktoré zahŕňali PTMG buď flexorov lakťa alebo flexorov zápästia, ako aj iných svalov horných končatín podľa výskytu ochorenia. Na jedno miesto vpichu nebolo dovolené podať viac ako 0,5 ml. Bolo však povolené viac ako jedno miesto vpichu do svalu.

Primárnou premennou účinnosti bola priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v MAS v PTMG v 6. týždni. Sekundárnou premennou účinnosti boli priemerné skóre celkového hodnotenia liečby lekárom (PGA) a priemerné skóre na dosiahnutie 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 PTMG  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 postihnutého 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 Dysport 8 U/kg a 16 U/kg v 6. a 16. týždni v porovnaní s Dysportom 2 U/kg. Stupeň spasticity (Y) bol štatisticky významný pre Dysport 16 U/kg v 6. a 16. týždni, ale nie pre Dysport 8 U/kg.

Pokiaľ ide o flexory zápästia, Dysport 16 U/kg sa významne zlepšil v uhle úchopu (Xv3) a stupni spasticity (Y) v 6. týždni, ale nie v 16. týždni. Dysport 8U/kg nevykazoval štatisticky významný účinok v porovnaní s Dysportom 2 U/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 Dysportom opakovane liečená do 28. týždňa (62,3 % v skupine Dysport 8 U/kg a 61,4 % v skupine Dysport 16 U/kg), aj keď viac ako 24 % pacientov v oboch liečebných skupinách ešte nevyžadovali opakovanú liečbu do 34. týždňa.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické štúdie s botulínovým toxínom robia u zvierat problémy z dôvodu veľkej sily, použitej nepatrnej dávky, veľkej molekulárnej hmotnosti zlúčeniny a problémami s označením toxínu k dosiahnutiu dostatočne vysokej špecifickej aktivity. Štúdie používajúce toxín označený I125 ukázali, že naviazanie na receptor je špecifické a nasýtiteľné, a že vysoká hustota receptorov pre toxín je faktor prispievajúci k vysokej sile. Odozva na dávku a dobu u opíc ukázala, že

v prípade nízkych dávok bolo oneskorenie 2-3 dni s maximálnym účinkom pozorovaným 5-6 dní po aplikácii. Trvanie pôsobenia, meraného zmenami vyrovnania očí a svalovej paralýzy kolísalo medzi 2 týždňami až 8 mesiacmi. Tento charakter je pozorovaný aj u ľudí a je prisudzovaný procesu naviazania, internalizácie a zmien na neuromuskulárnom spojení.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách chronickej toxicity uskutočnených na potkanoch (12 U/zviera) neboli pozorované žiadne náznaky systémovej toxicity.

Štúdie reprodukčnej toxicity u gravidných samíc potkanov a králikov, ktorým bol podaný komplex botulotoxín typu A - hemaglutinín, ako denná intramuskulárna injekcia v dávke 79 U/kg pre potkany a 42 U/kg pre králiky, nepoukázali na embryonálnu/fetálnu toxicitu.

Bolo pozorovaných niekoľko prípadov maternálnej toxicity spojených so stratou implantácie pri vysokých dávkach u oboch druhov zvierat. Komplex botulotoxín typu A - hemaglutinín nevykázal žiadnu teratogénnu aktivitu u potkanov a ani u králikov, taktiež neboli pozorované účinky na F1 generáciu u potkanov. Fertilita samcov a samíc bola znížená v dôsledku zníženého párenia ako dôsledok svalovej paralýzy pri vysokých dávkach.

V juvenilnej toxicitnej štúdii, v ktorej boli potkany liečené každý týždeň od veku od odstavenia (21. deň po narodení), počas veku 13 týždňov (porovnateľne s deťmi vo veku 2 rokov), až do rannej dospelosti (11 podaní za 10 týždňov, až do celkovej dávky približne 33 U/kg), sa nepreukázali nepriaznivé účinky na postnatálny rast (vrátane zhodnotenia kostry), reprodukčný, neurologický a neurobehaviorálny vývoj.

Účinky v predklinických reprodukčných štúdiách, juvenilných štúdiách a v predklinických štúdiách chronickej toxicity boli obmedzené na zmeny injikovaných svalov súvisiacich s mechanizmom účinku komplexu botulotoxín typu A-hemaglutinín.

Po podaní komplexu botulotoxín typu A - hemaglutinín do oka králika nedošlo k žiadnemu podráždeniu očí.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

roztok ľudského albumínu 20 %

laktóza

**6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 4.2. Neboli vykonané štúdie inkompatibility okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 4.2.

**6.3 Čas použiteľnosti**

V originálnom obale: 2 roky pri teplote 2 °C – 8 °C

Rekonštituovaný roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita sa stanovila na 24 hodín pri teplote 2°C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak liek nie je použitý ihneď, čas uchovávania a podmienky pred použitím sú v zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 oC.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neotvorené injekčné liekovky sa musia uchovávať pri teplote medzi 2 °C – 8 oC. Dysport 500 U sa musí uchovávať v chladničke na pracovisku, kde sa aplikujú injekcie a nemá sa dávať pacientovi k skladovaniu doma. Nariedený Dysport 500 U sa môže uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 oC 24 hodín pred použitím.

Dysport 500 U nemá byť zmrazený.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

*Vonkajší obal:* papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

*Vnútorný obal:* sklenená injekčná liekovka typ I. s kapacitou 3 ml, 13 mm lyofilizovaný chlorobutylový uzáver utesnený 13 mm alumíniovou plombou s centrálnym otvorom, s prekrytím.

Obsah liekovky: biely prášok

*Veľkosť balenia:* 1 alebo 2 injekčné liekovky po 500 U.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Bezprostredne po liečbe pacienta má byť akýkoľvek zvyšok Dysportu 500 U (v injekčnej liekovke alebo injekčnej striekačke) inaktivovaný riedeným roztokom chlórnanu (1 % voľného chlóru). Potom sa majú všetky súčasti odstrániť v súlade so štandardnou nemocničnou praxou.

Rozliaty Dysport 500 U sa má utrieť nasávajúcou handrou namočenou v riedenom roztoku chlórnanu.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ipsen Pharma

65 Quai Georges Gorse

92100 Boulogne Billancourt

Francúzsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

63/0060/91-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03.10.1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09.10.2006

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2020