

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DYSPORT 300 Speywood jednotek prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 Speywood jednotek botulotoxinu typu A.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA:

Prášek pro injekční roztok.

Popis přípravku: bílý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dysport 300 Speywood jednotek je indikován:

- k symptomatické léčbě při fokální spasticitě postihující horní končetinu u dospělých,
- k symptomatické léčbě při fokální spasticitě postihující kotník u dospělých pacientů po cévní mozkové příhodě nebo po traumatickém poškození mozku,
- k léčbě dynamické deformity nohy ve smyslu pes equinus na podkladě spasticity u ambulantních pacientů s dětskou mozkovou obrnou (DMO) od 2 let věku, pouze ve specializovaných centrech s vyškoleným personálem,
- k symptomatické léčbě při fokální spasticitě horních končetin u pediatrických pacientů s dětskou mozkovou obrnou od 2 let věku,
- k léčbě močové inkontinence u dospělých s neurogení hyperaktivitou detruzoru v důsledku poranění míchy (traumatické nebo netraumatické) nebo roztroušené sklerózy, kteří pravidelně provádějí čistou intermitentní katetrizaci,
- k léčbě spastické torticollis dospělých,
- k léčbě blefarospasmu dospělých,
- k léčbě hemifaciálního spasmu dospělých,
- k léčbě těžké primární axilární hyperhidrózy rezistentní na konzervativní léčbu,
- k přechodnému zlepšení vzhledu středně hlubokých až hlubokých
 - glabelárních vrásek (svislé linie mezi obočím) viditelných při zamračení a/nebo
 - laterálních periorbitálních vrásek (vějířovité vrásky, tzv. crow's feet) viditelných při maximálním úsměvuu dospělých mladších 65 let, jestliže závažnost těchto linií má důležitý psychologický dopad na pacienta.

Poznámka:

Před zahájením léčby přípravkem Dysport má být pacient informován o tom, že existují i další možnosti léčby (léčebné, chirurgické) a že ne všichni pacienti odpovídají na léčbu přípravkem Dysport. U některých pacientů může také dojít pouze k částečné úlevě od symptomů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Jednotky přípravku Dysport jsou specifické pro přípravek a nejsou zaměnitelné s jiným přípravkem obsahujícím botulinový toxin A.

Dysport má být podáván pouze náležitě vyškoleným lékařem.

Instrukce k rekonstituci jsou specifické pro injekční lahvičku o velikosti 300 Speywood jednotek (SU).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Rekonstitucí vznikne čirý, bezbarvý roztok bez pevných částic.

Následující objemy poskytují koncentrace specifické pro použití pro jednotlivé indikace s výjimkou indikace inkontinence moči způsobené neurogenní hyperaktivitou detruzoru, pro kterou jsou specifické pokyny (viz níže).

Výsledná dávka Speywood jednotek na ml	Množství rozpouštědla * pro injekční lahvičku o velikosti 300 Speywood jednotek
500 SU	0,6 ml
200 SU	1,5 ml
100 SU	3 ml

*Injekční roztok 0,9% chloridu sodného bez konzervačních látek

Střední část zátky má být očištěna alkoholem bezprostředně před probodnutím septa. Používá se sterilní jehla 23 nebo 25 gauge nebo sterilní jehla o velikosti 29 – 30 gauge pro indikace glabulárních vrásek a laterálních periorbitálních vrásek.

K léčbě spasticity u pediatrických pacientů s DMO, kdy se přípravek dávkuje podle tělesné hmotnosti, může být nutné další zředění k dosažení konečného objemu pro podání.

Pokyny k ředění pro podání při inkontinenci moči způsobené neurogenní hyperaktivitou detruzoru:

Celkovým výsledkem po přípravě má být požadovaných 15 ml rekonstituovaného přípravku Dysport pro injekci rovnoměrně rozdělených mezi dvě 10ml injekční stříkačky, přičemž každá stříkačka má obsahovat 7,5 ml rekonstituovaného přípravku Dysport ve stejné koncentraci. Po rekonstituci v injekční stříkačce má být léčivý přípravek použit okamžitě.

- **Pro dávku 600 SU:** Rekonstruuje dvě injekční lahvičky přípravku Dysport 300 SU, každou s 1,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce bez konzervačních látek. Do první 10ml stříkačky natáhněte všech 1,5 ml z první injekční lahvičky a do druhé 10ml stříkačky natáhněte všech 1,5 ml z druhé injekční lahvičky. Dokončete rekonstituci přidáním 6,0 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce bez konzervačních látek do každé stříkačky a jemně promíchejte. Výsledkem budou dvě 10ml stříkačky, každá obsahující 7,5 ml, poskytující celkem 600 SU rekonstituovaného přípravku Dysport.
- **Pro dávku 800 SU:** Rekonstruuje tři injekční lahvičky přípravku Dysport 300 SU, každou s 1,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce bez konzervačních látek. Do první 10ml stříkačky natáhněte všech 1,5 ml z první injekční lahvičky a 0,5 ml z druhé injekční lahvičky. Do druhé 10ml stříkačky natáhněte 0,5 ml z druhé injekční lahvičky a všech 1,5 ml ze třetí

injekční lahvičky. Dokončete rekonstituci přidáním 5,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce bez konzervačních látek do každé stříkačky a jemně promíchejte.

Výsledkem budou dvě 10ml stříkačky, každá obsahující 7,5 ml, poskytující celkem 800 SU rekonstituovaného přípravku Dysport.

Pokyny pro ředění při použití kombinace injekčních lahviček Dysport 500 SU a Dysport 300 SU (platí pouze pro dávku 800 SU)

- **Pro dávku 800 U:** Rekonstituujte injekční lahvičku přípravku Dysport 500 SU s 2,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce bez konzervačních látek a injekční lahvičku přípravku Dysport 300 SU s 1,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce bez konzervačních látek. Do první 10ml stříkačky natáhněte 2 ml z injekční lahvičky přípravku Dysport 500 SU. Do druhé 10ml stříkačky natáhněte zbývajících 0,5 ml z injekční lahvičky přípravku Dysport 500 SU a všech 1,5 ml z injekční lahvičky přípravku Dysport 300 SU. Dokončete rekonstituci přidáním 5,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce bez konzervačních látek do každé stříkačky a jemně promíchejte.

Výsledkem budou dvě 10ml stříkačky, každá obsahující 7,5 ml, poskytující celkem 800 SU rekonstituovaného přípravku Dysport.

Symptomatická léčba fokální spasticity u dospělých

Horní končetina

Dávkování

Dávkování během prvního a následných sezení má být přizpůsobeno jednotlivci v závislosti na velikosti, počtu a umístění potřebných svalů, závažnosti spasticity, přítomnosti lokální svalové slabosti, reakci pacienta na předchozí léčbu a/nebo předchozím výskytu nežádoucích účinků daných přípravkem Dysport. Celková dávka podaná při jednom terapeutickém sezení je 500 SU, 1000 SU a 1500 SU a má být rozdělena mezi vybrané svaly tak, jak je uvedeno v tabulce níže. Dávky vyšší než 1000 SU až do 1500 SU se smí podávat pouze, pokud se injekce podává i do svalů ramene.

Obecně by neměl být podán víc než 1 ml do jakéhokoliv jednoho místa podání.

Maximální celková podaná dávka nesmí přesáhnout 1500 SU, a to ani v případě, že je léčivý přípravek současně aplikován i do jiných svalů, než jsou svaly horní končetiny. Dávky přípravku Dysport větší než 1500 SU nebyly při léčbě spasticity horní končetiny u dospělých studovány.

Injikované svaly	Doporučená dávka přípravku Dysport
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 SU
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 SU
Flexor digitorum profundus (FDP)	100-200 SU
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100-200 SU
Flexor Pollicis Longus	100-200 SU
Adductor Pollicis	25-50 SU
Brachialis	200-400 SU
Brachioradialis	100-200 SU
Biceps Brachii (BB)	200-400 SU
Pronator Teres	100-200 SU
Triceps Brachii (dlouhá hlava)	150-300 SU
Pectoralis Major	150-300 SU
Subscapularis	150-300 SU
Latissimus Dorsi	150-300 SU

Třebaže skutečné místo injekce může být určeno palpací, doporučuje se využití navigačních technik jako je např. elektromyografie, elektrická stimulace nebo ultrazvuk.

Opakovaná léčba přípravkem Dysport by měla být podána, jestliže se účinek předchozí injekce zmenšil, ale ne dříve než 12 týdnů od předchozí injekce. Většina pacientů v klinických studiích byla opětovně léčena v intervalu 12-16 týdnů; nicméně někteří pacienti měli delší trvání odpovědi, až 20 týdnů. Stupeň a typ svalové spasticity v době opakování injekce může vyžadovat úpravu dávky přípravku Dysport a změnu svalů, které mají být injikovány. Klinické zlepšení lze očekávat jeden týden po podání přípravku Dysport.

Údaje o pacientech, kterým byl přípravek aplikován do horní končetiny ve více než 3 cyklech v dávkách vyšších než 1000 SU, jsou omezené.

Dolní končetina

Dávkování

Při jednom terapeutickém sezení je možné intramuskulárně podat dávku až 1500 SU. Přesné dávkování během prvního a následných sezení má být přizpůsobeno jednotlivci v závislosti na velikosti a počtu zahrnutých svalů, závažnosti spasticity, je také nutno vzít v úvahu přítomnost lokální svalové slabosti a reakci pacienta na předchozí léčbu. Nicméně celková dávka nesmí překročit 1500 SU. Obecně se do jednoho místa aplikace nesmí podat více než 1 ml.

Sval	Doporučená dávka přípravku Dysport	Počet injekčních míst na sval
Distální		
Soleus	300 – 550 SU	2 - 4
Gastrocnemius		
Mediální hlava	100 – 450 SU	1 - 3
Laterální hlava	100 – 450 SU	1 - 3
Tibialis posterior	100 – 250 SU	1 - 3
Flexor digitorum longus	50 – 200 SU	1 - 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 SU	1 - 2
Flexor hallucis longus	50 – 200 SU	1 - 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 SU	1 - 2

Stupeň a vzor svalové spasticity v době opakování injekce mohou vyžadovat změny dávky přípravku Dysport a svalů, které mají být injikovány.

Třebaže skutečné místo injekce může být určeno palpací, doporučuje se pro upřesnění míst injekce využít navigačních technik, jako je např. elektromyografie, elektrická stimulace nebo ultrazvuk.

Opakovaná léčba přípravkem Dysport má být podána každých 12-16 týdnů, případně podle potřeby později, na základě návratu klinických symptomů, ale ne dříve než 12 týdnů od předchozí injekce.

Horní a dolní končetiny

Pokud se během stejného léčebného sezení vyžaduje léčba horní i dolní končetiny, dávka přípravku Dysport, která má být aplikována do každé končetiny, má být přizpůsobena individuálním potřebám, aniž by byla překročena celková dávka 1500 SU.

Starší pacienti (≤65 let): Dle klinické zkušenosti nebyly identifikovány rozdíly v odpovědi na léčbu mezi staršími a mladšími pacienty. Obecně platí, že starší pacienti by měli být sledováni, aby se vyhodnotila jejich tolerance vůči přípravku Dysport s ohledem na vyšší četnost doprovodných onemocnění a jiných lékových terapií.

Způsob podání

Při léčbě fokální spasticity postihující horní a dolní končetinu u dospělých se Dysport ředí 0,9% roztokem chloridu sodného pro injekce, čímž vznikne roztok přípravku Dysport obsahující buď 100 SU v 1 ml, 200 SU v 1 ml nebo 500 SU v 1 ml. Dysport se v této indikaci podává intramuskulárně do svalů uvedených výše.

Fokální spasticita u dětí od 2 let věku

Dynamická deformita nohy ve smyslu pes equinus na podkladě spasticity u dětí s DMO

Dávkování

Dávkování během prvního a následných sezení má být přizpůsobeno jednotlivci v závislosti na velikosti, počtu a umístění svalů zahrnutých do léčby, závažnosti spasticity, přítomnosti lokální svalové slabosti, reakci pacienta na předchozí léčbu a/nebo předchozího výskytu nežádoucích účinků souvisejících s botulotoxiny.

Maximální celková dávka přípravku Dysport podaná při jednom terapeutickém sezení nesmí překročit 15 SU/kg při jednostranné injekci do dolní končetiny nebo 30 SU/kg při oboustranné injekci. Navíc celková dávka přípravku Dysport podaná při jednom sezení nesmí překročit 1000 SU nebo 30 SU/kg, podle toho, co je nižší. Celková podaná dávka se má rozdělit mezi postižené spastické svaly dolní končetiny/dolních končetin. Pokud je to možné, dávka má být rozdělena na více než 1 injekční místo v každém jednotlivém svalu. V kterémkoli místě injekce nemá být podáno více než 0,5 ml přípravku Dysport. Viz níže uvedená tabulka doporučeného dávkování.

Sval	Rozmezí doporučené dávky pro jeden sval na jednu nohu (SU/kg tělesné hmotnosti)	Počet injekčních míst v jednom svalu
Distální		
Gastrocnemius	5 až 15 SU/kg	Až do 4
Soleus	4 až 6 SU/kg	Až do 2
Tibialis posterior	3 až 5 SU/kg	Až do 2
Celková dávka	Až do 15 SU/kg/nohu	

I když skutečné umístění injekce může být určeno pohmatem, doporučuje se k zaměření místa injekce použít techniky k zavedení injekce, např. elektromyografie, elektrické stimulace nebo ultrazvuku.

Opakovaná léčba přípravkem Dysport by měla být podána v případě, že se snížil účinek předchozí injekce, ale ne dříve než 12 týdnů po předchozí injekci. Většina pacientů v klinických studiích dostávala opakovanou léčbu mezi 16.-22. týdnem; nicméně někteří pacienti mají delší trvání odpovědi, tj. 28 týdnů. Stupeň a vzorec svalové spasticity v okamžiku opakovaného podání injekce mohou vyžadovat změny dávky přípravku Dysport a svalů určených k injekci.

Klinické zlepšení lze očekávat během dvou týdnů po injekci.

Fokální spasticita horních končetin u dětí s DMO

Dávkování

Dávkování během prvního a následných sezení má být přizpůsobeno jednotlivci v závislosti na velikosti, počtu a umístění svalů zahrnutých do léčby, závažnosti spasticity, přítomnosti lokální svalové slabosti, reakci pacienta na předchozí léčbu a/nebo předchozího výskytu nežádoucích účinků souvisejících s botulotoxiny.

Maximální celková dávka přípravku Dysport podaná při jednom terapeutickém sezení při jednostranné injekci nesmí překročit 16 SU/kg nebo 640 SU, podle toho, co je nižší. Při oboustranném podání celková dávka přípravku Dysport podaná při jednom sezení nesmí překročit 21 SU/kg nebo 840 SU, podle toho, co je nižší.

Celková podaná dávka se má rozdělit mezi postižené spastické svaly horní končetiny/horních končetin. V kterémkoli místě injekce nemá být podáno více než 0,5 ml přípravku Dysport. Viz níže uvedená tabulka doporučeného dávkování.

Sval	Rozmezí doporučené dávky pro jeden sval na jednu horní končetinu (SU/kg tělesné hmotnosti)	Počet injekčních míst v jednom svalu
Brachialis	3 až 6 SU/kg	Až do 2
Brachioradialis	1,5 až 3 SU/kg	1
Biceps brachii	3 až 6 SU/kg	Až do 2
Pronator teres	1 až 2 SU/kg	1
Pronator quadratus	0,5 až 1 SU/kg	1
Flexor carpi radialis	2 až 4 SU/kg	Až do 2
Flexor carpi ulnaris	1,5 až 3 SU/kg	1
Flexor digitorum profundus	1 až 2 SU/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1,5 až 3 SU/kg	Až do 4
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0,5 až 1 SU/kg	1
Adductor pollicis	0,5 až 1 SU/kg	1
Celková dávka	Až do 16 SU/kg pro jednu horní končetinu (a nepřekračující 21 SU/kg pokud je injekce podána do obou horních končetin)	

I když skutečné umístění injekce může být určeno pohmatem, doporučuje se k zaměření místa injekce použít techniky k zavedení injekce, např. elektromyografie, elektrické stimulace nebo ultrazvuku.

Opakovaná léčba přípravkem Dysport má být podána v případě, že se snížil účinek předchozí injekce, ale ne dříve než 16 týdnů po předchozí injekci. Většina pacientů v klinických studiích dostávala opakovanou léčbu mezi 16.-28. týdnem; nicméně někteří pacienti měli delší trvání odpovědi, tj. 34 týdnů nebo více. Stupeň a vzorec svalové spasticity v okamžiku opakovaného podání injekce mohou vyžadovat změny dávky přípravku Dysport a svalů určených k injekci.

Dynamická deformita nohy ve smyslu pes equinus na podkladě spasticity u dětí s DMO a fokální spasticita horních končetin u dětí s DMO

Dávkování:

Při léčbě kombinované spasticity horní a dolní končetiny u dětí od 2 let věku se řiďte pokyny pro dávkování pro jednotlivé indikace, tzn. léčbu dynamické deformity nohy ve smyslu pes equinus na podkladě spasticity u dětí s DMO a fokální spasticity horních končetin u dětí s DMO. Dávka přípravku Dysport podaná při jednom terapeutickém sezení při kombinované léčbě nesmí překročit 30 SU/kg nebo 1000 SU, podle toho, co je nižší.

Opakovaná léčba horní a dolní končetiny se má zvážit v případě, že se snížil účinek předchozí injekce, ale ne dříve než v rozmezí 12 - 16 týdnů po předchozím terapeutickém sezení. Optimální doba pro opakovanou léčbu má být vybrána na základě individuálního pokroku a odpovědi na léčbu.

Způsob podání

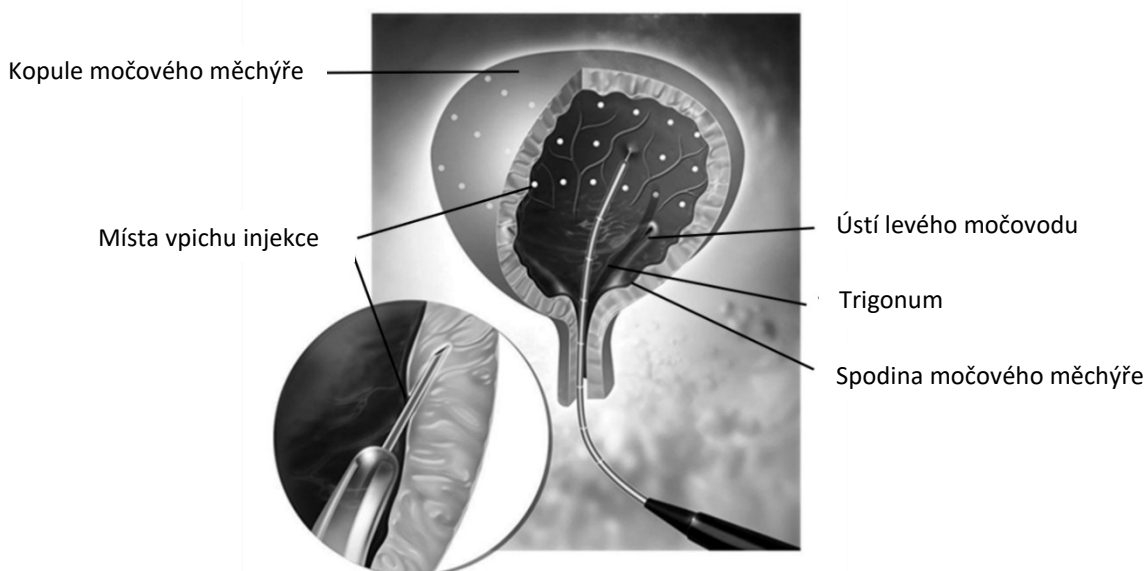
Při léčbě léčbu dynamické deformity nohy ve smyslu pes equinus na podkladě spasticity nebo fokální spasticity horních končetin u dětí s DMO nebo kombinace obojího se přípravek Dysport 300 Speywood jednotek ředí 0,6 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce, čímž vznikne roztok přípravku Dysport obsahující 500 SU v 1 ml. Dysport se v této indikaci podává intramuskulárně, jak je popsáno výše.

Močová inkontinence způsobená neurogení hyperaktivitou detruzoru

Dávkování:

Doporučená dávka je 600 SU. V případě nedostatečné odpovědi nebo u pacientů se závažným projevem onemocnění (např. podle závažnosti známek a symptomů a/nebo urodynamických parametrů) lze použít dávku 800 SU.

Dysport má být podáván pacientům, kteří pravidelně provádějí čistou intermitentní katetrizaci. Celková podaná dávka má být rozdělena do 30 intradetruzorových injekcí rovnoměrně rozmístěných po celém detruzoru, přičemž je třeba se vyhnout trigonu. Dysport se aplikuje pomocí flexibilního nebo rigidního cystoskopu a do každého místa má být podáno 0,5 ml do hloubky přibližně 2 mm. Při závěrečné injekci se má podat přibližně 0,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce, aby bylo zajištěno podání celé dávky.



Profylaktické podání antibiotik má být zahájeno v souladu s místními směnicemi a protokoly nebo tak, jak bylo podáváno v klinických studiích (viz bod 5.1).

Léčivé přípravky s antikoagulačním účinkem mají být vysazeny nejméně 3 dny před podáním přípravku Dysport a mohou být znovu nasazeny až den po podání přípravku Dysport. Pokud je to z lékařského hlediska indikováno, mohou být nízkomolekulární hepariny podány 24 hodin před podáním přípravku Dysport.

Před injekcí je možné do močové trubice podat lokální anestezii nebo lubrikační gel pro usnadnění pohodlného zavedení cystoskopu. V případě potřeby lze také použít intravezikální instilaci zředěného anestetika (se sedací nebo bez sedace) nebo celkovou anestezii. Pokud se provádí instilace lokálního anestetika, je nutné před pokračováním v postupu intradetruzorové injekce vypustit roztok lokálního anestetika, poté měchýř napustit (vypláchnout) 0,9% roztokem chloridu sodného pro injekce a znovu vypustit.

Před injekcí má být močový měchýř napuštěn dostatečným množstvím 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce, aby bylo dosaženo adekvátní vizualizace pro injekce.

Po podání všech 30 intradetrizorových injekcí má být 0,9% roztok chloridu sodného pro injekce použitý k vizualizaci stěny močového měchýře vypuštěn. Pacient má být sledován po dobu nejméně 30 minut po injekci.

Nástup účinku je obvykle pozorován během 2 týdnů léčby. Opakovaná léčba přípravkem Dysport má být podána, když se účinek předchozí injekce sníží, ale ne dříve než 12 týdnů po předchozí injekci. Medián doby do opakované léčby u pacientů léčených přípravkem Dysport v klinických studiích (viz bod 5.1) byl mezi 39 až 47 týdny, ačkoli se může objevit delší trvání odpovědi, protože více než 40 % pacientů nebylo opakovaně léčeno do 48 týdnů.

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku Dysport pro léčbu močové inkontinence způsobené neurogení hyperaktivitou detruzoru u dětí do 18 let nebyla stanovena.

Způsob podání

Přípravek Dysport je podáván jako intradetrizorová injekce, jak je podrobně popsáno výše.

Při léčbě močové inkontinence způsobené neurogení hyperaktivitou detruzoru se přípravek Dysport rekonstituje 0,9% roztokem chloridu sodného pro injekce, aby vzniklo 15 ml roztoku obsahující buď 600 SU, nebo 800 SU. Pokyny k rekonstituci přípravku před podáním viz bod 4.2 výše.

Spastická torticollis

Dávkování:

Dospělí a starší pacienti:

Dávky doporučené pro torticollis lze podat dospělým každého věku za předpokladu, že mají normální hmotnost a žádné známky snížené krční svalové hmoty. Redukovaná dávka je vhodná u pacientů s podváhou a u starších pacientů, kde může být snižena svalová hmota.

Iniciální doporučená dávka pro léčbu spastické torticollis je 500 SU pro pacienta, podaná rozděleně do 2 nebo 3 neaktivnějších krčních svalů.

Při následujícím podání může být dávka přizpůsobena klinické odpovědi a pozorovaným nežádoucím účinkům. Doporučuje se rozmezí dávky od 250 do 1000 SU. Vyšší dávka už může být spojena se zvýšením nežádoucích účinků, zvláště dysfagie. Maximální podaná dávka nesmí přesáhnout 1000 SU. Injekce by měly být opakovány přibližně každých 16 týdnů nebo tak, jak je třeba k udržení odpovědi, ale ne častěji než každých 12 týdnů.

Při rotační torticollis se rozmístí 500 SU podáním 350 SU do *musculus splenius capitis* ipsilaterálně ve směru rotace brady/hlavy a 150 SU do *musculus sternocleidomastoideus* kontralaterálně k rotaci.

Při laterocollis se rozmístí 500 SU podáním 350 SU do ipsilaterálního *musculus splenius capitis* a 150 SU do ipsilaterálního *musculus sternocleidomastoideus*. U případů spojených s elevací ramene může vyžadovat léčbu také ipsilaterální *musculus trapezius* nebo *musculus levator scapulae*, a to při viditelné hypertrofii svalu nebo podle elektromyografických nálezů (EMG). Pokud je třeba dát injekci do 3 svalů, rozmístí se 500 SU podáním 300 SU do *musculus splenius capitis*, 100 SU do *musculus sternocleidomastoideus* a 100 SU do třetího svalu.

Při retrocollis se rozmístí 500 SU podáním 250 SU do každého *musculus splenius capitis*. Oboustranná injekce do *musculus splenius* může zvýšit riziko slabosti krčních svalů.

Všechny ostatní formy torticollis vysoce závisí na znalosti specialisty a na EMG, aby byly určeny a léčeny neaktivnější svaly. EMG by mělo být užíváno diagnosticky pro všechny komplexní formy

torticollis, pro přehodnocení po neúspěšné injekci u nekomplexních případů, a pro zavádění injekce do hlubokých svalů nebo u pacientů s nadváhou se špatně palpovatelnými krčními svaly.

Ústup symptomů při torticollis lze očekávat během týdne po injekci. Injekce by měly být opakovány zhruba každých 12 týdnů nebo podle potřeby k prevenci návratu příznaků.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Dysport v léčbě spastické torticollis u dětí nebyla prokázána.

Způsob podání

Při léčbě spastické torticollis se Dysport 300 Speywood jednotek ředí 0,6 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce, čímž vznikne roztok přípravku Dysport obsahující 500 SU v 1 ml. Dysport se podává intramuskulárně do výše uvedených svalů.

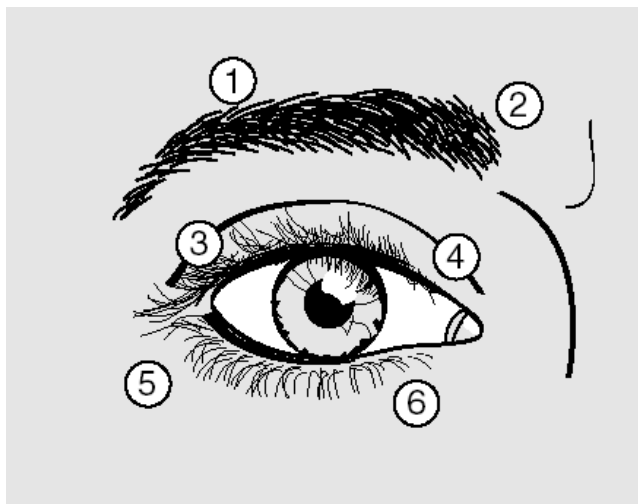
Blefarospasmus a hemifaciální spasmus

Dávkování:

Dospělí a starší pacienti:

V klinických studiích zkoumajících dávku použitého přípravku Dysport pro léčbu benigního esenciálního blefarospasmu byla dávka 40 SU na jedno oko významně účinná. Dávka 80 SU na jedno oko měla za následek delší trvání účinku. Nicméně, výskyt místních nežádoucích účinků, specificky ptózy, souvisel s výší dávky. V léčbě blefarospasmu a hemifaciálního spasmu by neměla maximální dávka překročit celkovou dávku 120 SU na jedno oko.

Injekce 10 SU (0,05ml) by měly být podány mediálně a 10 SU (0,05 ml) laterálně do spojení mezi preseptální a orbitální část horního (3 a 4) a dolního *musculus orbicularis oculi* (5 a 6) každého oka. Aby se snížilo riziko ptózy, je třeba se vyvarovat injekce blízko *musculus levator palpebrae superioris*.



Pro injekce do horního víčka by měla být jehla směřována vně z jeho středu, aby nebyl zasažen *musculus levator*. Přiložený diagram by měl pomoci v umístění injekcí. Začátek ústupu symptomů lze očekávat během 2 až 4 dnů s maximálním efektem během 2 týdnů.

Injekce by měly být opakovány zhruba každých 12 týdnů nebo podle potřeby k prevenci návratu příznaků, ale nikoli častěji než každých 12 týdnů. Při následujícím podání, pokud je počáteční léčba považovaná za nedostatečnou, může být zapotřebí zvýšit dávku na 60 SU: 10 SU (0,05 ml) mediálně a 20 SU (0,1 ml) laterálně, na 80 SU: 20 SU (0,1 ml) mediálně a 20 SU (0,1 ml) laterálně, nebo až na 120 SU: 20 SU (0,1 ml) mediálně a 40 SU (0,2 ml) laterálně nad a pod každé oko podle

výše popsaného způsobu. Je možné injikovat rovněž místa v *musculus frontalis* nad obočím (1 a 2), pokud zdejší spasmus interferuje s viděním.

V případě jednostranného blefarospasmu se injekce omezí na postižené oko.

Pacienti s hemifaciálním spasmem mají být léčeni jako při jednostranném blefarospasmu.

Doporučené dávky lze podat dospělým každého věku včetně starších pacientů.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Dysport v léčbě blefarospasmu a hemifaciálního spasmu u dětí nebyla prokázána.

Způsob podání

Při léčbě blefarospasmu a hemifaciálního spasmu se Dysport 300 Speywood jednotek ředí 1,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce, čímž vznikne roztok přípravku Dysport obsahující 200 SU v 1 ml. Přípravek Dysport se podává subkutánní injekcí mediálně a laterálně do spojení mezi preseptální a orbitální částí horního i dolního *musculus orbicularis oculi*.

Axilární hyperhidróza

Dávkování:

Dospělí a starší pacienti:

Doporučená úvodní dávka je 100 SU na axillu. Pokud nedosáhneme požadovaného efektu, v následujících injekcích je možné podat až 200 SU na axillu. Maximální podaná dávka nesmí přesáhnout 200 SU na axillu. Oblast injekcí má být určena předem pomocí jodového-škrobového testu. Obě axilly se očistí a desinfikují. Poté se podají intradermální injekce do 10 míst, každá s obsahem 10 SU, celkem 100 SU na axillu. Maximální účinek by měl být patrný ve druhém týdnu po injekci. Ve většině případů zajistí doporučená dávka odpovídající potlačení sekrece potu přibližně po dobu 48 týdnů. Čas další aplikace by měl být určen individuálně, když se sekrece potu pacienta vrátí k původní sekreci, ale ne častěji než každých 12 týdnů. Jsou určité známky kumulativního účinku opakovaných dávek, proto by čas každého podání u daného pacienta měl být vyhodnocen individuálně.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Dysport v léčbě axilární hyperhidrózy u dětí nebyla prokázána.

Způsob podání:

Při léčbě axilární hyperhidrózy se Dysport 300 Speywood jednotek ředí 1,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce, čímž vznikne roztok přípravku Dysport obsahující 200 SU v 1 ml. Při léčbě axilární hyperhidrózy se přípravek Dysport podává intradermální injekcí do 10 míst.

Středně hluboké až hluboké glabelární vrásky a/nebo laterální periorbitální vrásky

Dávkování:

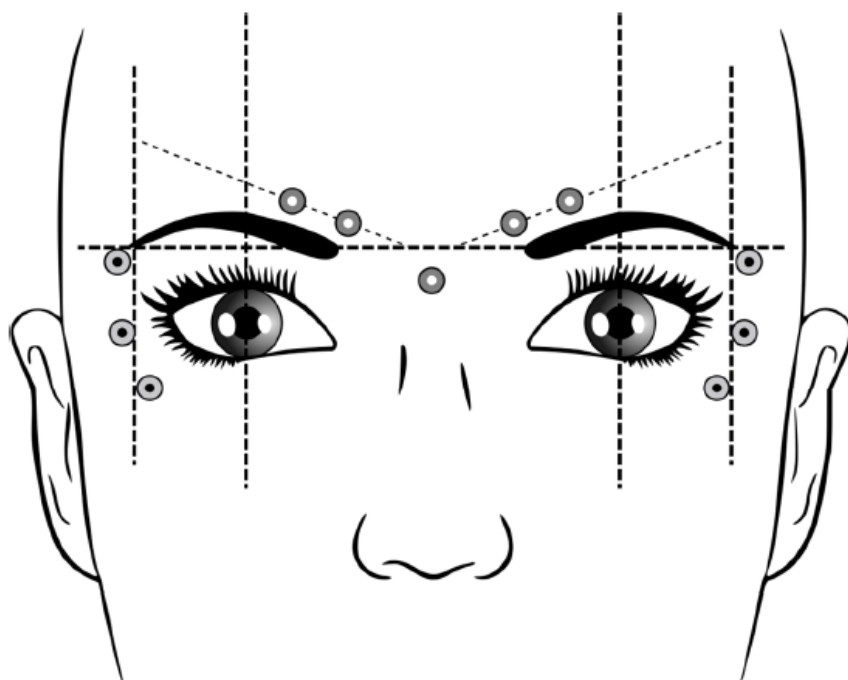
Léčebný interval závisí na individuální odpovědi pacienta po vyhodnocení dosavadní léčby.

Interval léčby přípravkem Dysport nemá být častější než každé 3 měsíce.

Odličte a desinfikujte pokožku lokálním antiseptikem.

Intramuskulární injekce má být provedena pomocí sterilní jehly o velikosti 29-30 gauge.

Doporučená místa injekce pro glabelární vrásky a laterální periorbitální vrásky jsou popsána níže:



● Místo vpichu pro glabelární vrásky

● Místo vpichu pro laterální periorbitální vrásky

Glabelární vrásky

Doporučená dávka je 50 SU (0,25 ml) rozdělených do 5 injekčních míst, 10 SU (0,05 ml) se aplikuje intramuskulárně do každého z následujících 5 míst: 2 injekce do každého *m. corrugator* a jedna injekce do *m. procerus* v blízkosti nasofrontálního úhlu, jak je znázorněno na obrázku výše:

Anatomické orientační body lze snadněji identifikovat, jsou-li pozorovány a palpovány při maximálním zamračení. Před podáním injekce umístěte palec nebo ukazovák pevně pod hranu orbity, aby se zabránilo extravazaci pod hranu orbity.

Během injekce by měla jehla směřovat vzhůru a mediálně. Aby se snížilo riziko ptózy, vyhněte se injekcím v blízkosti *m. levator palpebrae superioris*, zvláště u pacientů s větším *m. depressor supercilii*. Injekce do *m. corrugator* musí být podány do centrální části tohoto svalu, nejméně 1 cm nad hranu orbity.

Interval aplikace závisí na individuální odpovědi pacienta po posouzení lékařem. V klinických studiích bylo prokázáno trvání optimálního účinku u glabelárních vrásek po dobu až 4 měsíců od aplikace. U některých pacientů trval účinek léčby i 5 měsíců (viz bod 5.1).

Laterální periorbitální vrásky

Doporučená dávka na každou stranu je 30 SU (60 SU celkem na obě strany, 0,30 ml rekonstituovaného roztoku) přípravku Dysport, tato dávka má být rozdělena do 3 injekčních míst; do každého místa injekce se má podat intramuskulárně 10 SU (0,05 ml rekonstituovaného roztoku). Injekce má být podána laterálně (v úhlu 20-30°) ke kůži a velmi superficiálně. Všechna místa injekce mají být do vnější části *musculus orbicularis oculi* a dostatečně daleko od okraje orbity (přibližně 1–2 cm), jak je naznačeno výše.

Anatomické orientační body lze snadněji identifikovat pohledem a pohmatem při maximálním úsměvu. Je nutné věnovat pozornost tomu, aby se zabránilo injekci do *musculus zygomaticus major/minor*, aby nedošlo k poklesu koutku a vzniku asymetrického úsměvu.

Pediatrická populace:

Použití přípravku Dysport za účelem přechodného zlepšení výskytu středně hlubokých až hlubokých glabellárních vrásek nebo laterálních periorbitálních vrásek u pacientů mladších 18-ti let se nedoporučuje.

Způsob podání:

Při léčbě středně hlubokých až hlubokých glabellárních vrásek nebo laterálních periorbitálních vrásek se Dysport 300 Speywood jednotek ředí 1,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce, čímž vznikne roztok přípravku Dysport obsahující 200 SU v 1 ml.

Přípravek Dysport se podává intramuskulární injekcí, jak je detailně popsáno výše.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Infekce močových cest při léčbě inkontinence moči v důsledku neurogenní hyperaktivity detruzoru.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly hlášeny nežádoucí účinky jako následek rozšíření účinku toxinu z místa podání do vzdálených míst (viz bod 4.8). Pacienti léčení léčebnými dávkami mohou udávat nadměrnou svalovou slabost. Riziko takových nežádoucích účinků může být potlačeno použitím nejnižší účinné dávky a nepřekročením doporučené dávky.

Přípravek Dysport má být používán s opatrností a pod přísným dohledem u pacientů se subklinickými nebo klinickými známkami patrné poruchy neuromuskulárního přenosu (např. myasthenia gravis). Tito pacienti mohou mít na přípravky jako je Dysport zvýšenou citlivost, která může vést k nadměrné slabosti svalů.

Doporučené dávkování a frekvence podání přípravku Dysport se nesmí překročit (viz bod 4.2).

Při léčbě dospělých pacientů, zejména starších osob, s fokální spasticitou postihující dolní končetiny, u kterých může být zvýšené riziko pádu, je třeba postupovat opatrně.

V placebem kontrolovaných klinických studiích, kde byli pacienti léčení pro spasticitu dolních končetin, došlo k pádu u 9,4 % (Dysport v dávce 1000 SU), 6,3 % (Dysport v dávce 1500 SU) a 3,7 % (placebo) pacientů.

Přípravek Dysport má být podán s opatrností u pacientů s existujícími polykacemi nebo dechovými problémy, neboť tyto problémy se mohou zhoršit po rozšíření účinku toxinu do příslušných svalů. Aspirace se vyskytla v ojedinělých případech a je rizikem u léčených pacientů s chronickým respiračním onemocněním.

Velmi vzácné případy smrti, příležitostně v souvislosti s dysfagií, pneumopatií (včetně, ale nikoliv výlučně s dušností, respiračním selháním a respirační zástavou) a/nebo u pacientů s významnou asthenií byly hlášeny po léčbě botulotoxinem A nebo B.

Pacienti s poruchou mající za následek porušený nervosvalový přenos, s obtížemi polykacemi a respiračními jsou více v riziku, že se u nich tyto účinky objeví. U těchto pacientů musí být léčba podána pod kontrolou specialisty a pouze jestliže prospěch z léčby převáží riziko.

Pacienti a jejich ošetřovatelé musí být upozorněni na nezbytnost okamžité lékařské péče v případě problémů s polykáním, řečí nebo s respiračními poruchami.

Přípravek Dysport se nesmí používat k léčbě spasticity u pacientů, u kterých se vyvinula fixní kontraktura.

Tvorba protilátek proti botulinovému toxinu byla zaznamenána u malého počtu pacientů léčených přípravkem Dysport. Klinicky mohou být neutralizující protilátky zjištěny značným snížením odpovědi na léčbu a/nebo potřebou trvalého užívání vyšších dávek.

Stejně jako u jakékoli intramuskulární injekce by měl být přípravek Dysport použit u pacientů s prodlouženou krvácivostí, s infekcí nebo se zánětem v navrhovaném místě injekce pouze když je to zcela nezbytné.

Může se objevit autonomní dysreflexie spojená s postupem léčby neurogenní hyperaktivity detruzoru. Může být vyžadována okamžitá lékařská pomoc.

Před aplikací přípravku Dysport za účelem korekce glabelárních vrásek je nezbytné prostudovat pacientovu anatomii obličeje. Je třeba vzít v úvahu asymetrii obličeje, ptózu, nadměrnou dermatochalasi, zjizvení a jakékoli změny anatomie v důsledku předchozích chirurgických zákroků.

Při použití přípravku Dysport v oblasti okolo očí byly hlášeny případy suchých očí (viz bod 4.8). Je důležité věnovat pozornost tomuto nežádoucímu účinku, protože suché oči mohou predisponovat k poruchám rohovky. K prevenci poruch rohovky mohou být nutné ochranné kapky, mast, překrytí oka náplastí nebo jiné prostředky k ochraně oka.

Při použití přípravku Dysport v případě, kdy cílový sval vykazuje nadměrnou atrofii, je třeba postupovat opatrně. Po použití botulotoxinu byly hlášeny případy svalové atrofie (viz bod 4.8).

Přípravek Dysport se má použít pouze k léčbě jediného pacienta. Veškerý nepoužitý zbytek přípravku by se měl zlikvidovat v souladu s bodem 6.6. Zvláštní opatrnosti je třeba při přípravě a podání přípravku; při inaktivaci a likvidaci veškerého nepoužitého naředěného roztoku (viz bod 6.6).

Tento přípravek obsahuje malé množství albuminu. Riziko přenosu virové infekce po použití lidské krve nebo přípravků z krve nemůže být vyloučeno s absolutní jistotou.

Pediatrická populace

Při léčbě spasticity u pediatrických pacientů s dětskou mozkovou obrnou má být přípravek Dysport použit pouze u dětí starších než 2 roky. Postmarketingové zprávy o možném rozšíření účinku toxinu z místa vpichu do vzdálených míst byly hlášeny velmi vzácně u pediatrických pacientů s komorbiditami, převážně s mozkovou obrnou. Obecně byla v těchto případech podána vyšší dávka než doporučená (viz bod 4.8).

Byla zaznamenána vzácná spontánní hlášení úmrtí, v některých případech spojená s aspirační pneumonií, u dětí s těžkou mozkovou obrnou po léčbě botulotoxinem, včetně po off-label použití (např. v oblasti krku). Mimořádnou opatrnost je třeba věnovat léčbě pediatrických pacientů s významnou neurologickou dysfunkcí, dysfagií nebo s nedávnou anamnézou aspirační pneumonie nebo plicním onemocněním. Pacientům ve špatném zdravotním stavu se má přípravek podat pouze tehdy, pokud potenciální přínos pro individuálního pacienta převáží rizika.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek botulotoxinu může být zvýšen léky, které přímo nebo nepřímo interferují s neuromuskulární funkcí a takové léky by měly být používány s opatrností u pacientů léčených botulotoxinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Existují omezená data o použití komplexu klostridiový botulotoxin typ A-hemaglutinin u těhotných žen. Studie u zvířat nesignalizují přímé ani nepřímé škodlivé účinky co se týče těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo poporodního vývoje jiné než při vysokých dávkách způsobujících toxicitu u matek (viz bod 5.3).

Dysport má být podán během těhotenství pouze tehdy, pokud prospěch léčby převáží nad jakýmkoli potenciálním rizikem pro plod. Z preventivních důvodů je vhodné vyvarovat se užití přípravku Dysport během 1. trimestru těhotenství. Při podání těhotné ženě je třeba na možné riziko upozornit.

Není známo, zda je komplex klostridiový botulotoxin A-hemaglutinin vylučován do lidského mateřského mléka. Exkrece komplexu klostridiového botulotoxinu A-hemaglutininu do mléka nebyla studována ani u zvířat. Použití komplexu botulotoxin A-hemaglutinin během laktace se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Existuje potenciální riziko svalové slabosti nebo poruch zraku, které, pokud se vyskytnou, mohou dočasně narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Obecně

U 25 % pacientů léčených přípravkem Dysport v programu klinických studií byl zaznamenán některý z nežádoucích účinků.

Následující nežádoucí účinky se objevily u léčených pacientů napříč indikacemi včetně blefarospasmu, hemifaciálního spasmu, torticollis, spasticity spojené s dětskou mozkovou obrnou nebo cévní mozkovou příhodou, axilární hyperhidrózy a středně hlubokých až hlubokých glabellárních vrásek a laterálních periorbitálních vrásek a močové inkontinence způsobené neurogení hyperaktivitou detruzoru.

Ojedinele byla hlášena hypersenzitivita.

Velmi vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky z rozšíření účinku toxinu z místa injekce do vzdálených míst (nadměrná svalová slabost, dysfagie, aspirační pneumonie, jež může být fatální).

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Vzácné	neuralgická amyotrofie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	svědění
	Vzácné	kožní vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	astenie, únava, onemocnění podobné chřipce, bolest/modřina v místě injekce

Navíc byly hlášeny následující nežádoucí účinky specifické pro individuální indikace:

Symptomatická léčba fokální spasticity u dospělých

Horní končetina

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u dospělých pacientů léčených přípravkem Dysport z důvodu fokální spasticity postihující horní končetinu:

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	reakce v místě injekce (např. bolest, erytém, otok), astenie, únava, onemocnění podobné chřipce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	svalová slabost, svalová a kosterní bolest, bolest v končetinách
Poruchy nervového systému	Není známo	hypertonie
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	dysfagie*

* Četnost dysfagie byla odvozena ze souhrnných údajů z otevřených studií. Dysfagie nebyla pozorována v dvojité zaslepené studii pro indikaci horní končetiny.

Dolní končetina

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u dospělých pacientů léčených přípravkem Dysport z důvodu fokální spasticity postihující dolní končetinu:

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	astenie, únava, onemocnění podobné chřipce, reakce v místě injekce (např. bolest, modřina, vyrážka, svědění)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	pád
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	svalová slabost, myalgie
Gastrointestinální poruchy	Časté	dysfagie

Při léčbě horních i dolních končetin současně přípravkem Dysport v celkové dávce do 1500 SU nebyly žádné další bezpečnostní nálezy kromě těch, které se očekávají při léčbě samotných svalů horních končetin nebo dolních končetin.

Fokální spasticita u dětí s DMO od 2 let věku

Dynamická deformita nohy ve smyslu pes equinus u pediatrických pacientů s dětskou mozkovou obrnou

Následující nežádoucí účinky, obvykle mírné nebo střední intenzity, byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem Dysport pro dětskou spasticitu nohou v důsledku dětské mozkové obrny.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	myalgie, svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	močová inkontinence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	onemocnění podobné chřipce, reakce v místě injekce (např. bolest, erytém, modřina atd.), porucha chůze, únava
	Méně časté	astenie

Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	pád
--	-------	-----

Horní končetiny u pediatrických pacientů s DMO

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	myalgie, svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	onemocnění podobné chřipce, únava, reakce v místě injekce (např. ekzém, modřina, bolest, otok, vyrážka)
	Méně časté	astenie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	vyrážka

Souběžná léčba dynamické deformity nohy a horních končetin u ambulantních pediatrických pacientů s DMO

Nejsou k dispozici žádné údaje o placebem kontrolovaných klinických studiích, podle stávajících údajů není počet vedlejších účinků souvisejících s léčbou vyšší u dávek až 30 SU/kg nebo 1 000 SU, podle toho, co je nižší, ve srovnání se samostatnou léčbou svalů horní končetiny nebo dolní končetiny.

Močová inkontinence způsobená neurogení hyperaktivitou detruzoru

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest ^{a,b}
	Časté	bakteriurie ^a
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy
	Méně časté	hypestezie
Gastrointestinální poruchy	Časté	zácpa
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	hematurie ^a
	Méně časté	retence moči
	Méně časté	uretrální krvácení
	Méně časté	krvácení do močového měchýře
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	erекtilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	pyrexie
	Méně časté	bolest močového měchýře ^a
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	autonomní dysreflexie ^a

^a může souviset s procedurou

^b V pivotních, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích, byly během prvních 2 týdnů po léčbě hlášeny infekce močových cest u 4,0 % pacientů léčených přípravkem Dysport a u 6,2 % pacientů léčených placebem. Infekce močových cest mohou vést k pyelonefritidě.

^c se může objevit, pokud pacienti mají neadekvátní katetrizační plán

Spastická torticollis

Následující nežádoucí účinky, obvykle mírné nebo střední intenzity, byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem Dysport pro spastickou torticollis.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy, závrať, paréza obličeje
Poruchy oka	Časté	rozmazané vidění, snížená zraková ostrost
	Méně časté	diplopie, ptóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	dysfonie, dušnost
	Vzácné	aspirace
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	dysfagie, sucho v ústech
	Méně časté	nauzea
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	svalová slabost
	Časté	bolest krku, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest v končetinách, muskuloskeletální ztuhlost
	Méně časté	svalová atrofie, porucha čelisti

Dysfagie se jevila závislá na dávce a objevila se nejčastěji po injekci do *m. sternocleidomastoideus*. Měkká strava je třeba do odeznění příznaků.

Blefarospasmus a hemifaciální spasmus

Následující nežádoucí účinky, obvykle mírné nebo střední intenzity, byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem Dysport pro blefarospasmus a hemifaciální spasmus.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	paréza obličeje
	Méně časté	paréza <i>n. facialis</i>
Poruchy oka	Velmi časté	ptóza
	Časté	diplopie, syndrom suchého oka, nadměrné slzení
	Vzácné	oftalmoplegie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	edém očního víčka
	Vzácné	entropie

Nežádoucí účinky se mohou objevit v důsledku hluboké nebo chybně umístěné injekce přípravku Dysport dočasně paralyzující jiné sousední svalové skupiny.

Axilární hyperhidróza

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem Dysport pro hyperhidrózu.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Méně časté	závrať, bolest hlavy, parestzie, mimovolní záškuby očního víčka
Cévní poruchy	Méně časté	zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	dyspnoe
	Méně časté	epistaxe
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	kompenzační pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	bolest ramene, bolest horní části paže a krku, myalgie ramene a lýtka

Středně hluboké až hluboké glabelární vrásky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem Dysport za účelem přechodného zlepšení vzhledu středně hlubokých až hlubokých glabelárních vrásek.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy oka	Časté	astenopie, ptóza očního víčka, edém očního víčka, nadměrné slzení, suché oči, svalové záškuby
	Méně časté	rozmazané vidění, diplopie, zhoršení vidění
	Vzácné	poruchy oční hybnosti
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	reakce v místě injekce (včetně bolesti, modřiny, svědění, parestezie, erytému, vyrážky)
Poruchy imunitního systému	Méně časté	hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy
	Časté	paréza obličeje
	Méně časté	závrať
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	kožní vyrážka, svědění
	Vzácné	kopřivka

* tyto reakce byly také často pozorovány ve skupině s placebem.

Středně hluboké až hluboké laterální periorbitální vrásky

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy, přechodná paréza obličeje (přechodná paréza obličejových svalů v blízkosti míst injekce)
Poruchy oka	Časté	edém očního víčka, ptóza očního víčka
	Méně časté	suché oko
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	reakce v místě injekce (např. hematom, svědění, edém)

Post-marketingová zkušenost

Profil nežádoucích účinků hlášených společností během post-marketingového užívání odráží farmakologii přípravku a odpovídá nežádoucím účinkům během klinických studií.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Není známo	Hypoestezie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Není známo	Svalová atrofie

Velmi vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky z rozšíření účinku toxinu z místa injekce do vzdálených míst (nadměrná svalová slabost, dysfagie, aspirační pneumonie, jež může být fatální) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, internetové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Excesivní dávky mohou způsobit vzdálenou a hlubokou neuromuskulární paralýzu. Předávkování může vést ke zvýšenému riziku vstupu neurotoxinu do krevního oběhu a může způsobit komplikace spojené s účinkem perorální otravy botulotoxinem (např. dysfagie a dysfonie). Pokud způsobí excesivní dávky paralýzu respiračních svalů, může být zapotřebí respirační podpora. Doporučuje se celková podpůrná péče.

V případě předávkování má být pacient sledován lékařem na jakékoli známky a/nebo příznaky svalové slabosti nebo svalové paralýzy. V případě nutnosti je třeba zahájit symptomatickou léčbu.

Příznaky předávkování se nemusí objevit bezprostředně po injekci. V případě náhodné injekce nebo orálního příjmu má být pacient sledován lékařem až po dobu několika týdnů na známky a/nebo příznaky nadměrné svalové slabosti nebo svalové paralýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná periferně působící myorelaxancia

ATC kód: M03AX01

Clostridium botulinum typ A toxin - haemagglutinin komplex blokuje periferní cholinergní přenos na neuromuskulárním spojení blokadou uvolňování acetylcholinu na presynaptické membráně. Toxin účinkuje na nervovém zakončení, kde antagonizuje ty pochody, jež jsou spouštěny Ca^{2+} a vrcholí uvolněním transmitteru. Nepůsobí na postganglionární cholinergní přenos nebo postganglionární sympatický přenos.

Účinek toxinu zahrnuje iniciační krok navázání, čímž se toxin rychle a dychtivě připojí na presynaptickou nervovou membránu. Druhotně nastává krok internalizace, v němž toxin prochází presynaptickou membránu, aniž působí počátek paralýzy. Nakonec toxin inhibuje uvolnění acetylcholinu přerušением Ca^{2+} zprostředkovaného mechanismu uvolnění acetylcholinu, čímž zmenšuje potenciál plotének a působí paralýzu.

Obnova přenosu vzruchu se objevuje postupně, tak jak pučí nová nervová zakončení a tvoří se kontakt s postsynaptickou motorickou ploténkou. Tento proces trvá u experimentálních zvířat 6-8 týdnů.

Po intradetrusorové injekci pro léčbu neurogení hyperaktivity detruzoru toxin ovlivňuje eferentní dráhy detruzorové aktivity prostřednictvím inhibice uvolňování acetylcholinu. Kromě toho může toxin inhibovat aferentní neurotransmitery a senzorické dráhy.

Klinická data

Během klinického vývoje přípravku Dysport k léčbě středně hlubokých až hlubokých glabelárních vrásek a laterálních periorbitálních vrásek bylo do různých klinických studií zahrnuto více než 4500 pacientů a přibližně 3800 pacientů bylo exponováno přípravku Dysport.

Středně hluboké až hluboké glabelární vrásky

V klinických studiích bylo 2032 pacientů s indikací středně hluboké až hluboké glabelární vrásky léčeno doporučenou dávkou 50 SU. Z toho 305 pacientů bylo léčeno dávkou 50 SU v rámci dvou pivotních, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studií fáze III, 1200 pacientů bylo léčeno dávkou 50 SU v rámci dlouhodobé otevřené studie fáze III s opakovanou dávkou. Zbývající pacienti byli léčeni v rámci podpůrných a dose-ranging studií.

Střední doba nástupu účinku byla 2 až 3 dny po aplikaci, maximální účinek byl pozorován 30. den po aplikaci. V obou pivotních placebem kontrolovaných studiích fáze III přípravek Dysport výrazně snížil závažnost glabelárních vrásek po dobu až 4 měsíců. V jedné z pivotních studií byl účinek stále významný i po 5 měsících.

Hodnocení investigátorů 30 dní po aplikaci potvrdilo, že 90 % (273 z 305) pacientů reagovalo na léčbu (vykázali žádné nebo mírné glabelární vrásky při maximálním zamračení) ve srovnání s 3 % pacientů (4 ze 153) léčených placebem. Pět měsíců po aplikaci 17 % (32 ze 190) pacientů léčených přípravkem Dysport stále odpovídalo na léčbu ve srovnání s 1 % (1 z 92) pacientů léčených v příslušné studii placebem. Vlastní hodnocení pacientem, které bylo provedeno 30 dní po aplikaci při maximálním zamračení, ukázalo odpověď u 82 % (251 z 305) pacientů léčených přípravkem Dysport a u 6 % (9 ze 153) pacientů léčených placebem. Dle hodnocení zkoušejících byl podíl pacientů s dvoustupňovým zlepšením při maximálním zamračení 77 % (79 ze 103) v jedné z pivotních studií fáze III, kde bylo toto posuzováno.

Podskupina 177 pacientů měla před zahájením léčby středně hluboké až hluboké glabelární vrásky viditelné v klidu. Hodnocení této podskupiny investigátory 30 dní po léčbě ukázalo, že 71 % (125 ze 177) pacientů ze skupiny léčené přípravkem Dysport odpovídalo na léčbu ve srovnání s 10 % (8 z 87) pacientů léčených placebem.

Dlouhodobá otevřená studie s opakovanou aplikací dávky ukázala, že střední doba nástupu účinku 3 dny je zachována i při opakovaném podání dávky. Podíl odpovědi při maximálním zamračení určený investigátorem v den 30 se zachoval během opakovaných cyklů (dosahoval 80 % až 91 % během 5 cyklů). Odpověď v klidu během cyklů s opakovanou dávkou byla konzistentní ve srovnání se studii s jednou dávkou, dle investigátorů reagovalo na léčbu 30 dní po aplikaci 56 – 74 % pacientů.

Žádný z klinických cílů nezahrnoval objektivní hodnocení psychologického dopadu.

Laterální periorbitální vrásky

V klinických dvojité zaslepených studiích bylo 308 pacientů se středně hlubokými nebo hlubokými laterálními periorbitálními vráskami viditelnými při maximálním úsměvu léčeno doporučenou dávkou 30 SU na každou stranu. Z toho 252 bylo léčeno v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III, a 56 pacientů bylo léčeno v dvojité zaslepené studii fáze II zkoumající dávku.

Ve studii fáze III injekce přípravku Dysport ve 4., 8. a 12. týdnu významně snížily závažnost laterálních periorbitálních vrásek v porovnání s placebem ($p \leq 0,001$) (hodnoceno investigátory při maximálním úsměvu). Při hodnocení spokojenosti se vzhledem laterálních periorbitálních vrásek subjektem v 4., 8., 12. a 16. týdnu byl statisticky významný rozdíl mezi přípravkem Dysport a placebem ($p \leq 0,001$) ve prospěch přípravku Dysport.

Primární cílový parametr byl ve 4. týdnu po injekci: zhodnocení investigátorem ukázalo, že 47,2 % (119/252) pacientů odpovídalo na léčbu (žádné nebo mírné laterální periorbitální vrásky viditelné při maximálním úsměvu), v porovnání s pacienty léčenými placebem, kde odpovídalo na léčbu 7,2 % (6/83).

V analýze po skončení studie ve stejném čase, 4 týdny po injekci, 75 % (189/252) pacientů léčených přípravkem Dysport zaznamenalo při maximálním úsměvu zlepšení nejméně o 1 stupeň, v porovnání s pouhými 19 % (16/83) pacientů léčených placebem.

Celkem 315 subjektů bylo zařazeno do otevřené extenze studie fáze III, ve které mohly být léčeny současně laterální periorbitální vrásky i glabelární linie.

Pacienti léčení přípravkem Dysport v dvojité zaslepené a v otevřené studii fáze III dostali medián 3 dávek k léčbě laterálních periorbitálních vrásek. Střední interval mezi injekcemi v případě laterálních periorbitálních vrásek byl převážně stanoven designem protokolu a pohyboval se v rozmezí 85 - 108 dní. Výsledky ukázaly, že účinek přetrvával při opakované léčbě po dobu jednoho roku.

Úroveň spokojenosti pacientů v týdnech 4, 16 a 52 ukazuje, že po první léčbě přípravkem Dysport bylo 165/252 subjektů (65,5 %) velmi spokojeno nebo spokojeno se vzhledem svých laterálních periorbitálních vrásek.

V týdnu 16, 4 týdny po druhé léčbě přípravkem Dysport u pacientů randomizovaných k této léčbě nebo po první léčbě u pacientů randomizovaných k léčbě placebem byl podíl subjektů velmi spokojených a spokojených 233/262 (89,0 %). V 52. týdnu, kdy subjekty absolvovaly až 5 cyklů léčby přípravkem Dysport, z nichž poslední byl ve 48. týdnu, byl podíl subjektů velmi spokojených a spokojených 255/288 (84,7 %).

Žádný pacient nevykazoval pozitivní testy na toxin-neutralizující protilátky po opakované léčbě přípravkem Dysport v průběhu jednoho roku.

Symptomatická léčba fokální spasticity u dospělých

Horní končetina

Účinnost a bezpečnost přípravku Dysport v rámci léčby spasticity horní končetiny byla vyhodnocena v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, která zahrnovala 238 pacientů (159 léčeno přípravkem Dysport, 79 na placebo) se spasticitou horní končetiny, kteří byli nejméně 6 měsíců po cévní mozkové příhodě nebo po posttraumatickém poškození mozku.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna svalového tonu v týdnu 4 ve srovnání se stavem před léčbou u primárně plánované skupiny svalů (PTMG), zahrnující zevní flexory prstů (*m. flexor digitorum profundus* a *m. flexor digitorum superficialis*), nebo flexory zápěstí (*m. flexor carpi radialis* a *m. carpi ulnaris*), nebo flexory lokte (*m. brachialis* a případně ještě *m. brachioradialis*), měřeno modifikovanou Ashworthovou škálou (MAS). Sekundárním cílovým parametrem účinnosti bylo vyhodnocení odpovědi na léčbu v týdnu 4 ve srovnání s placebem na základě Physician's Global Assessment (PGA). Hlavní výsledky dosažené v týdnu 4 a 12 jsou uvedeny níže:

	Týden 4			Týden 12		
	Placebo (n=79)	Dysport (500 SU) (n=80)	Dysport (1000 SU) (n=79)	Placebo (n=79)	Dysport (500 SU) (n=80)	Dysport (1000 SU) (n=79)
Průměrná změna od výchozí hodnoty svalového tonu v PTMG na MAS získaná metodou nejmenších čtverců	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n=75	-0,7** n=76	-0,8** n=76
Průměrná změna PGA odpovědi na léčbu získaná metodou nejmenších čtverců	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n=75	0,5 n=76	1,0* n=76
Průměrná změna od základních hodnot svalového	-0,3 n=54	-1,4** n=57	-1,6** n=58	-0,3 n=52	-0,7* n=54	-0,9* n=56

tonu ve flexorech zápěstí na MAS získaná metodou nejmenších čtverců						
Průměrná změna od základních hodnot svalového tonu v zevních flexorech prstů na MAS získaná metodou nejmenších čtverců	-0,3 n=70	-0,9* n=66	-1,2** n=73	-0,1 n=67	-0,4* n=62	-0,6* n=70
Průměrná změna od základních hodnot svalového tonu ve flexorech lokte na MAS získaná metodou nejmenších čtverců	-0,3 n=56	-1,0* n=61	-1,2** n=48	-0,3 n=53	-0,7* n=58	-0,8* n=46
Průměrná změna základních hodnot svalového tonu v extensorech ramene 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; (1)Nebyly provedeny žádné statistické testy z důvodu nízkého počtu léčených pacientů.						

Za účelem zhodnocení účinku léčby na funkční postižení sloužil Disability Assessment Scale (DAS). Výsledky DAS respondérů pro hlavní cíl léčby (ITT populace) jsou uvedeny níže:

Léčená skupina	Týden 4 %Respondéři	Týden12 % Respondéři
Dysport 500 SU	50,0 n=80 p = 0,13	41,3 n=76 p = 0,11
Dysport 1000 SU	62,0 n=78 p = 0,0018	55,7 n=76 p = 0,0004
Placebo	39,2 n=79	32,9 n=75

*Oblasti zahrnuté v DAS jsou hygiena, pozice končetiny, oblékání a bolest.

Jak 500 SU tak 1000 SU mělo za následek signifikantní zlepšení v úhlu spasticity a stupni spasticity, jak bylo hodnoceno dle Tardieu Scale v týdnu 4 u všech svalových skupin (prst, zápěstí a ohýbače lokte) při srovnání s placebem. Snížení stupně spasticity při dávce 1000 SU bylo signifikantní také v týdnu 12 u všech svalových skupin při srovnání s placebem.

Dysport při dávce 1000 SU statisticky zlepšil v týdnu 4 aktivní rozsah pohybu (AROM) klinicky významným rozdílem v lokti (+18,3 stupně), zápěstí (+35,2 stupně) a prstových svalech (+11,8 stupně), zatímco u skupiny s placebem nedošlo k žádnému zlepšení. Dysport při dávce 500 SU prokázal podobný přínos na AROM pouze u svalů na prstech.

Zlepšení ve snadném použití dlahy danou osobou bylo statisticky signifikantně větší u skupin léčených přípravkem Dysport v dávce 1000 SU a 500 SU než u skupin s placebem v týdnu 4 a 12.

V následně otevřené prodloužené studii byla opakovaná léčba podávána na základě klinické potřeby po minimálně 12 týdnech. Dávky vyšší než 1000 SU a až do 1500 SU byly povoleny pouze v případě, že se injekce podávala i do svalů ramene. Pacienti se souběžnou spasticitou dolní

končetiny mohli k dávce 1000 SU do horní končetiny dostat navíc injekci přípravku Dysport v dávce 500 SU do postižené dolní končetiny s maximální celkovou dávkou 1500 SU. Po opakovaném podání se účinnost přípravku Dysport při injekčním podání do svalů horní končetiny udržuje po dobu až 1 roku při hodnocení pomocí MAS (jak dokládá podíl respondérů v rozmezí od 75 % do 80 % v otevřené studii ve srovnání s 75 % ve studii kontrolované placebem) a PGA. Účinnost přípravku Dysport na pasivní funkce (dle Disability Assessment Scale), spasticitu (dle Tardieu Scale), AROM a snadné použití dlahy byla také zachována nebo zlepšena.

Dolní končetina

Účinnost a bezpečnost přípravku Dysport v rámci léčby spasticity dolní končetiny byla vyhodnocena v pivotalní randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, která zahrnovala 385 pacientů po cévní mozkové příhodě a traumatickém postižení mozku (255 léčeno přípravkem Dysport a 130 na placebo) se spasticitou dolní končetiny. Primárním cílovým parametrem bylo skóre modifikované Ashworthovy škály (MAS), hodnocené v kotníku.

Celkový objem 7,5 ml obsahující dávku přípravku Dysport 1000 SU (n=127), 1500 SU (n=128) nebo placebo (n=128) byl rozdělen mezi m. gastrocnemius a m. soleus a nejméně jeden další sval dolní končetiny podle klinických projevů.

Při hodnocení MAS u kotníku při extenzi kolene (zahrnujícím všechny plantární flexory) bylo pozorováno statisticky významné zlepšení u dávky 1500 SU. Při hodnocení MAS u kotníku při flexi kolene (zahrnujícím všechny plantární flexory kromě m. gastrocnemius) bylo pozorováno statisticky významné zlepšení u dávek 1000 SU i 1500 SU.

Bylo také pozorováno zlepšení spasticity plantárních flexorů kotníku při vyhodnocení podle Tardieu škály. Došlo ke statisticky významnému zlepšení stupně spasticity v obou skupinách léčených přípravkem Dysport, s dávkou 1000 SU i 1500 SU. Léčba přípravkem Dysport byla spojena také se statisticky významným klinickým zlepšením u obou dávek na základě Physician's Global Assessment (PGA).

Po dokončení této studie vstoupilo 345 pacientů do otevřené extenze studie, ve které bylo podle klinické potřeby rozhodnuto o opakované léčbě přípravkem Dysport v dávce 1000 SU nebo 1500 SU. Pacienti se souběžnou spasticitou horní končetiny mohli k dávce 1000 SU do dolní končetiny dostat navíc injekci přípravku Dysport v dávce 500 SU do postižené horní končetiny s maximální celkovou dávkou 1500 SU. Zlepšení parametrů účinnosti (MAS, PGA a TS) pozorované po 4 týdnech dvojitě zaslepené léčby přípravkem Dysport v dolní končetině pokračovalo i po opakované léčbě. Zlepšení rychlosti chůze nebylo pozorováno po léčbě v dvojitě zaslepené studii, ale bylo pozorováno po opakované léčbě.

Dynamická deformita nohy ve smyslu pes equinus na podkladě spasticity u pediatrických pacientů s dětskou mozkovou obrnou od 2 let věku

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie (Study Y-55-52120-141) byla provedena u dětí s dynamickou deformitou nohy ve smyslu pes equinus na podkladě spasticity u dětí s dětskou mozkovou obrnou. Celkem 235 pacientů dosud neléčených i dříve léčených botulotoxinem se stupněm 2 nebo vyšším modifikované Ashworthovy škály (MAS), bylo zařazeno k léčbě přípravkem Dysport 10 SU/kg/nohu, 15 SU/kg nohu nebo placebem. 41 % pacientů bylo léčeno bilaterálně s celkovou dávkou přípravku Dysport 20 SU/kg nebo 30 SU/kg. Primární proměnnou účinnosti byla průměrná změna od výchozí hodnoty MAS plantárních flexorů kotníku ve 4. týdnu. Sekundární proměnnou účinnosti byla průměrná změna na základě Physicians Global Assessment (PGA) a průměrná změna skóre podle škály dosažení cíle (Goal Attainment Scale, GAS) ve 4. týdnu. Pacienti byli sledováni po dobu alespoň 12 týdnů po léčbě a až maximálně 28

týdnů. Po dokončení této studie bylo pacientům nabídnuto, aby vstoupili do jejího otevřeného prodloužení (Study Y-55-52120-147).

Změna výchozí hodnoty MAS ve 4. týdnu a ve 12. týdnu, PGA a GAS ve 4. týdnu a ve 12. týdnu (populace s léčebným záměrem, ITT Population)

Parametr	Placebo (n=77)	DYSPORT	
		10 SU/kg/nohu (n=79)	15 SU/kg/nohu (n=79)
Průměrná změna od výchozí hodnoty MAS plantárních flexorů kotníku získaná metodou nejmenších čtverců			
4. týden	-0,5	-0,9 **	-1,0 ***
12. týden	-0,5	-0,8 *	-1,0 ***
Průměrná změna PGA odpovědi na léčbu [b] získaná metodou nejmenších čtverců			
4. týden	0,7	1,5 ***	1,5 ***
12. týden	0,4	0,8 *	1,0 **
Průměrná změna skóre GAS [a] získaná metodou nejmenších čtverců			
4. týden	46,2	51,5 ***	50,9 **
12. týden	45,9	52,5 ***	50,5 *
* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,003; *** p ≤ 0,0006 v porovnání s placebem			
[a] GAS škála hodnotí pokroky směrem k dosažení cílů, které byly vybrány ze seznamu 12 kategorií při vstupu do studie. 5 nejčastěji zvolených cílů tvořilo zlepšení způsobu chůze (70,2 %), zlepšení rovnováhy (32,3 %), snížení frekvence pádů (31,1 %), snížení frekvence klopýtnutí (19,6 %) a zlepšení výdrže (17,0 %)			

Bylo pozorováno zlepšení spasticity plantárních flexorů kotníku při vyhodnocení podle Tardieu škály. V porovnání s placebem došlo ke statisticky významnému zlepšení stupně spasticity (Y) v obou skupinách léčených přípravkem Dysport, s dávkou 10 SU/kg/nohu i 15 SU/kg/nohu, ve 4. a 12. týdnu a změna úhlu zarážky (X_{v3}) byla významná ve skupině léčené přípravkem Dysport s dávkou 10 SU/kg/nohu ve 12. týdnu a při dávce 15 SU/kg/nohu ve 4. a 12. týdnu.

U obou skupin léčených přípravkem Dysport s dávkou 10 SU/kg/nohu i 15 SU/kg/nohu, bylo prokázáno významné zlepšení celkového skóre observační škály chůze (Observational Gait Scale, OGS) od výchozí hodnoty ve 4 týdnu v porovnání s placebem a statisticky významně vyšší podíl pacientů odpovídal na léčbu v parametru počátečního kontaktu nohy s podložkou při chůzi (initial foot contact) v rámci OGS ve 4. a 12. týdnu.

Rodiče vyplnili modul Paediatric Quality of Life Inventory specifický pro DMO. Ve skupinách léčených přípravkem Dysport s dávkou 10 SU/kg/nohu and 15 SU/kg/nohu došlo ve 12. týdnu ke statisticky významnému zlepšení výchozí hodnoty únavy v porovnání s placebem. V ostatních dílčích hodnoceních nebyla pozorována žádná další statisticky významná zlepšení.

Po dokončení studie 216 pacientů vstoupilo do otevřeného prodloužení studie (Y-55-52120-147), ve kterém mohli dostávat opakovanou léčbu podle klinické potřeby. Injekce mohly být aplikovány do distálních (*gastrocnemius*, *soleus* a *tibialis posterior*) i proximálních (svaly zadní strany stehna a adduktory kyčle) svalů, včetně možnosti víceúrovňové injekce. Účinek byl pozorován v průběhu opakovaných sezení po dobu až 1 roku a byl hodnocen podle MAS, PGA a GAS.

Fokální spasticita horních končetin u pediatrických pacientů s DMO od 2 let věku

Účinnost a bezpečnost přípravku Dysport v rámci léčby spasticity dolní končetiny u dětí byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované studii, ve které byly dávky 8 SU/kg a 16 SU/kg použité u vybrané studované horní končetiny porovnávány s nízkou

dávku 2 SU/kg podávanou u kontrolní skupiny. Ve studii bylo randomizováno celkem 212 pacientů již dříve léčených botulotoxinem i dosud neléčených se spasticitou horní končetiny způsobenou mozkovou obrnou (modifikované Ashworthovy škály (MAS) ≥ 2 pro primárně plánovanou skupinu svalů (the primary targeted muscle group (PTMG))).

Po úvodní léčbě mohly být podány až 3 další léčby přípravkem Dysport v plánovaných dávkách 8 SU/kg nebo 16 SU/kg, přestože investigátor mohl rozhodnout o zvýšení nebo snížení dávky (dávka však neměla překročit 16 SU/kg).

Celková dávka přípravku Dysport byla injikována intramuskulárně do svalů postižené horní končetiny, která zahrnovala PTMG buď flexorů lokte nebo flexorů zápěstí a také další svaly horní končetiny podle projevů onemocnění. Nebylo povoleno podat více než 0,5 ml do jednoho injekčního místa. Nicméně bylo povoleno podat více než jednu injekci do jednoho svalu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla průměrná změna svalového tonu v týdnu 6 ve srovnání se stavem před léčbou u primárně plánované skupiny svalů (PTMG), měřeno modifikovanou Ashworthovou škálou (MAS). Sekundárním cílovým parametrem účinnosti bylo vyhodnocení odpovědi na léčbu v týdnu 6 na základě Physician's Global Assessment (PGA) a Goal Attainment Scale (GAS).

Změna výchozí hodnoty MAS v 6. týdnu a v 16. týdnu u primárně plánované skupiny svalů (PTMG), PGA a GAS v 6. týdnu a v 16. týdnu – 1. cyklus léčby (randomizovaná populace)

	Dysport 2 SU/kg (n=71)	Dysport 8 SU/kg (n=70)	Dysport 16 SU/kg (n=71)
MAS skóre PTMG			
6. týden			
Průměrná změna od výchozí hodnoty získaná metodou nejmenších čtverců (95% CI)	-1,4 (-1,7; -1,2)	-1,9 (-2,1; -1,6)	-2,2 (-2,4; -2,0)
Rozdíl oproti dávce 2 SU/kg (95% CI)		-0,4 (-0,8; -0,1)	-0,8 (-1,1; -0,5)
Hodnota p		0,0093	<0,0001
16. týden			
Průměrná změna od výchozí hodnoty získaná metodou nejmenších čtverců (95% CI)	-0,9 (-1,2; -0,7)	-1,3 (-1,5; -1,0)	-1,5 (-1,7; -1,2)
Rozdíl oproti dávce 2 SU/kg (95% CI)		-0,3 (-0,7; 0,0)	-0,8 (-1,1; -0,5)
Hodnota p		0,0573	0,0008
MAS respondéři, 6. týden			
Zlepšení o ≥ 1 stupeň			
Počet pacientů (%)	56 (78,9)	61 (87,1)	66 (93,0)
Poměr pravděpodobnosti oproti 2 SU/kg (95% CI)		1,7 (0,7; 4,2)	4,6 (1,4; 15,4)
Hodnota p		0,2801	0,0132
Zlepšení o ≥ 2 stupně, n (%)			
Počet pacientů (%)	32 (45,1)	47 (67,1)	55 (77,5)
Poměr pravděpodobnosti oproti 2 SU/kg (95% CI)		2,4 (1,2; 4,8)	4,3 (2,0; 9,0)
Hodnota p		0,0129	0,0001
Zlepšení o ≥ 3 stupně, n (%)			
Počet pacientů (%)	14 (19,7)	25 (35,7)	35 (49,3)
Poměr pravděpodobnosti oproti 2 SU/kg (95% CI)		2,3 (1,1; 5,1)	4,2 (1,9; 9,0)
Hodnota p		0,0326	0,0003
PGA skóre			
6. týden			
Průměrná změna získaná	1,6 (1,4; 1,9)	2,0 (1,7; 2,2)	2,0 (1,7; 2,2)

metodou nejmenších čtverců (95% CI) Rozdíl oproti 2 SU/kg (95% CI) Hodnota p		0,3 (0,0; 0,7) 0,0445	0,3 (0,0; 0,7) 0,0447
16. týden Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (95% CI) Rozdíl oproti 2 SU/kg (95% CI) Hodnota p	1,6 (1,3; 1,8)	1,5 (1,3; 1,8)	1,7 (1,5; 2,0)
Celkové skóre GAS [a] 6. týden Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (95% CI) Rozdíl oproti 2 SU/kg (95% CI) Hodnota p	51,2 (48,8; 53,6)	51,4 (48,9; 53,8)	52,3 (49,8; 54,7)
16. týden Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (95% CI) Rozdíl oproti 2 SU/kg (95% CI) Hodnota p	53,3 (50,6; 56,1)	52,8 (50,1; 55,6)	54,6 (51,8; 57,4)
PTMG: primárně plánované skupiny svalů (flexory lokte nebo flexory zápěstí)			
[a] Čtyři nejčastěji vybrané primární cíle byly dosah, úchop a uvolnění, použití končetiny jako pomocné ruky ke stabilizaci, větší zapojení postižené paže do každodenních činností			

Bylo pozorováno zlepšení spasticity PTMG flexorů lokte a flexorů zápěstí, jak bylo hodnoceno dle Tardieu Scale.

V 6. a 16. týdnu se významně zlepšil úhel úchopu pro flexory lokte (Xv3) při podání dávky přípravku Dysport 8 SU/kg a 16 SU/kg oproti dávce 2 SU/kg. Stupeň spasticity (Y) byl v 6. a 16. týdnu statisticky významný pro dávku přípravku Dysport 16 SU/kg, nikoli však pro dávku 8 SU/kg. Pro flexory zápěstí se při podání dávky přípravku Dysport 16 SU/kg významně zlepšil úhel úchopu (Xv3) a stupeň spasticity (Y) v týdnu 6, nikoli však v týdnu 16. Podání dávky přípravku Dysport 8 SU/kg nemělo statisticky významně lepší efekt v porovnání s dávkou 2 SU/kg.

Výsledky primárních a sekundárních parametrů účinnosti byly navíc podpořeny pozitivními výsledky v Dotazníku pro hodnocení kvality života u dětí (Paediatric Quality of Life Inventory) v modulu Dětská mozková obrna.

V prvním cyklu léčby byla většina pacientů léčených přípravkem Dysport znovu léčena ve 28. týdnu (62,3 % ve skupině léčené dávkou přípravku Dysport 8 SU/kg a 61,4 % ve skupině léčené dávkou přípravku Dysport 16 SU/kg, ačkoli více než 24 % pacientů v obou léčebných skupinách ve 34. týdnu ještě nevyžadovala opakovanou léčbu.

Močová inkontinence způsobená neurogení hyperaktivitou detruzoru:

U pacientů s močovou inkontinencí způsobenou neurogení hyperaktivitou detruzoru byly provedeny dvě randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické pivotní klinické studie. Všichni pacienti již používali katetrizaci k pravidelnému vyprazdňování močového měchýře a perorální léčba u nich nebyla dostatečná; pacienti byli před intradetruzorovou léčbou naivní nebo nenaivní s ohledem na botulotoxin. V obou studiích bylo celkem 485 pacientů s poraněním míchy (n=341) nebo s roztroušenou sklerózou (n=144) randomizováno tak, aby dostávali buď Dysport 600 SU (n=162), Dysport 800 SU (n=161), nebo placebo (n=162). Léčba byla podávána cystoskopicky jako 30 rovnoměrně distribuovaných intradetruzorových injekcí podaných mimo oblast trigonu. Profylaktické podávání antibiotik byla zahájena alespoň 3 dny před podáním přípravku Dysport a pokračovalo alespoň 3 dny po podání přípravku Dysport. Po

počáteční léčbě mohli pacienti dostávat další léčbu přípravkem Dysport 600 SU nebo Dysport 800 SU při splnění kritérií pro opakovanou léčbu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna týdenního počtu epizod močové inkontinence od výchozího stavu do 6. týdne. Sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů v 6. týdnu bez epizod inkontinence moči (100% snížení), změnu objemu moči při jednom vyprázdnění od výchozí hodnoty do 6. týdne, řadu urodynamických parametrů (plnicí cystometrie), pacientem vyplněný dotazník týkající se kvality života s inkontinencí (I-QOL; zahrnuje vyhybavé omezující chování, psychosociální dopad a sociální zahanbení) a celkový dojem z odpovědi na léčbu.

Výsledky ze souhrnu pivotních studií jsou uvedeny v tabulce níže:

Primární a sekundární cílové parametry v souhrnu pivotních studií (randomizovaná populace)

	Placebo (n=162)	Dysport 600 SU (n=162)	Dysport 800 SU (n=1621)
Týdenní počet epizod močové inkontinence			
2. týden			
Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (SO)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-8,6 (-12,2; -4,9)	-10,6 (-14,3; -7,0)
Hodnota p		<0,0001	<0,0001
6. týden			
Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (SO)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-10,0 (-13,5; -6,5)	-10,9 (-14,4; -7,4)
Hodnota p		<0,0001	<0,0001
12. týden			
Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (SO)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-11,3 (-15,2; -7,3)	-13,6 (-17,6; -9,7)
Hodnota p		<0,0001	<0,0001
Žádná epizoda inkontinence moči, 6. týden [a]			
Podíl pacientů	2,9 %	36,1 %	28,8 %
Poměr pravděpodobnosti oproti placebu (95% CI)		18,9 (6,9; 51,9)	15,5 (5,6; 42,9)
Hodnota p		<0,0001	<0,0001
Maximální cystometrická kapacita (ml), 6. týden [b]			
Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (SO)	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6)	175,8 (13,7)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		168,5 (132,4; 204,7)	179,8 (143,5; 216,1)
Hodnota p		<0,0001	<0,0001
Žádné mimovolní kontrakce detruzoru, 6. týden [b]			
Podíl pacientů	6,6 %	44,0 %	55,0 %
Poměr pravděpodobnosti oproti placebu (95% CI)		11,9 (5,3; 26,6)	18,6 (8,3; 41,7)
Hodnota p		<0,0001	<0,0001
Objem při první mimovolní kontrakci detruzoru (ml), 6. týden [b]			
Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (SO)	12,3 (14,7)	166,4 (14,4)	191,2 (14,6)

Rozdíl oproti placebu (95% CI) Hodnota p		154,1 (116,0; 192,1) <0,0001	178,9 (140,4; 217,5) <0,0001
Maximální tlak detruzoru při naplnění (cmH₂O), 6. týden [b] Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (SO) Rozdíl oproti placebu (95% CI) Hodnota p	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2) -28,2 (-34,0; -22,3) <0,0001	-35,4 (2,2) -30,4 (-36,3; -24,5) <0,0001
Celkové skóre I-QOL [c], 6. týden Průměrná změna získaná metodou nejmenších čtverců (SO) Rozdíl oproti placebu (95% CI) Hodnota p	7,1 (1,8)	22,1 (1,8) 15,0 (10,4; 19,6) <0,0001	22,2 (1,7) 15,1 (10,5; 19,7) <0,0001
I-QOL = kvalita života s inkontinencí (incontinence quality of life); SO = standardní odchylka			
[a] Podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň 75% snížení oproti výchozí hodnotě v 6. týdnu u epizod inkontinence, byl 62,5 % a 57,6 % ve skupinách Dysport 600 SU a 800 SU ve srovnání s 15,0 % ve skupině s placebem. Odpovídající podíly dosahující alespoň 50% snížení byly 73,6 % a 67,6 % oproti 34,3 %.			
[b] Na základě populace, u které se sledovaly urodynamické parametry (n=447), protože urodynamika specifická pro studii nebyla provedena u všech pacientů: n=148 (placebo), n=153 (Dysport 600 SU), n=146 (Dysport 800 SU).			
[c] Škála celkového skóre I-QOL se pohybuje od 0 (maximální problém) do 100 (vůbec žádný problém). Uváděný minimálně významný rozdíl v celkovém skóre I-QOL v populaci s hyperaktivitou neurogenního detruzoru je 11 bodů. Významná zlepšení ve srovnání s placebem byla také pozorována u skóre pro každou jednotlivou doménu (vyhýbavé omezující chování, psychosociální dopad a sociální zahanbení)			

Významná zlepšení oproti placebu ve změně oproti výchozí hodnotě byla také pozorována ve dvou skupinách s přípravkem Dysport u objemu moči při jednom vyprázdnění. Kromě kvality života s ohledem na zdraví související s inkontinencí měřené pomocí I-QOL, celkový dojem pacienta z odpovědi na léčbu měřený 7bodovou hodnotící škálou (od „mnohem lepší“ po „mnohem horší“) ukázal významně lepší odpověď po léčbě přípravkem Dysport ve srovnání s placebem.

U všech cílových parametrů účinnosti zaznamenali pacienti konzistentní odpověď na opakovanou léčbu přípravkem Dysport; 426, 217 a 76 pacientů dostalo alespoň 1, 2 a 3 léčby přípravkem Dysport. Průměrný pokles týdenních epizod inkontinence moči v 6. týdnu napříč cykly léčby přípravkem Dysport byl -21,2 až -22,3 pro Dysport 600 SU a -21,3 až -23,7 pro Dysport 800 SU.

Medián doby do opakované léčby byl 39 až 47 týdnů po podání počáteční léčby přípravkem Dysport, ačkoli více než 40 % subjektů nemělo opakovanou léčbu do 48 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie s botulinovým toxinem činí u zvířat problémy z důvodu velké síly, použité nepatrné dávky, velké molekulární hmotnosti sloučeniny a obtíží s označením toxinu k dosažení dostatečně vysoké specifické aktivity. Studie užívající toxin značený I¹²⁵ ukázaly, že navázání na receptor je specifické a nasatitelné, a že vysoká hustota receptorů pro toxin je faktor přispívající k vysoké síle. Odezva na dávku a dobu u opic ukázala, že u nízkých dávek bylo opoždění 2-3 dny s maximálním účinkem pozorovaným 5-6 dní po injekci. Trvání působení, měřeného změnami vyrovnání očí a svalové paralýzy, kolísalo mezi 2 týdny a 8 měsíci. Tento charakter je pozorován také u lidí a je přisuzován procesu navázání, internalizace a změn na neuromuskulárním spojení.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Intramuskulární podání (příčně pruhované svaly)

Ve studiích chronické toxicity provedených u potkanů až do 12 SU/zvíře nebyly žádné náznaky systémové toxicity. Studie reprodukční toxicity u těhotných potkanů a králíků, kterým byl podán komplex botulotoxin A-hemaglutinin denní intramuskulární injekcí v dávkách 79 SU/kg u potkanů a 42 SU/kg u králíků neukázaly embryonální/fetální toxicitu.

Bylo pozorováno několik případů maternální toxicity spojené se ztrátou implantace při vysokých dávkách u obou druhů zvířat. Komplex botulotoxin A-hemaglutinin nevykázal žádnou teratogenní aktivitu ani u potkanů ani u králíků a nebyly pozorovány ani účinky na F1 generaci u potkanů. Fertilita samic a samic byla snížena v důsledku sníženého páření v důsledku svalové paralýzy při vysokých dávkách.

Ve studii juvenilní toxicity byli potkani po podávání každý týden od odstavení 21. den postnatálně až do 13 týdnů věku, což je srovnatelné s dětmi od 2 let do rané dospělosti (11 ošetření v průběhu 10 týdnů, až do celkové dávky asi 33 SU/kg) nevykazovali nežádoucí účinky na postnatální růst (včetně kosterních hodnocení), reprodukční, neurologický a neurobehaviorální vývoj.

Účinky u reprodukčních studií a neklinických studií chronické a juvenilní toxicity byly omezeny na změny injikovaných svalů souvisejících s mechanismem účinku komplexu botulotoxin A-hemaglutinin

Po podání komplexu botulotoxin A-hemaglutinin do oka králíků nedošlo k žádnému podráždění očí.

Podání do detruzoru

Ve studiích toxicity po jednorázové dávce u potkanů a opic nebyly při žádné z testovaných dávek nalezeny žádné nálezy v močovém měchýři související s botulotoxinem typu A. Při dávkách vyšších než NOAEL 67 SU/kg u potkanů a 40 SU/kg u opic bylo u obou druhů hlášeno snížení tělesné hmotnosti, snížená aktivita a známky respirační tísně. Tyto známky svědčí o systémové toxicitě, která byla také pozorována v neklinických studiích prováděných za účelem hodnocení bezpečnosti botulotoxinu typ A při podání do příčně pruhovaných svalů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lidský albumin, monohydrát laktosy.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

V původním balení: 2 roky.

Rekonstituovaný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita roztoku po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Dysport 300 Speywood jednotek musí být uchováván v chladničce na pracovišti, kde se aplikují injekce, a neměl by být dán pacientovi k uschování doma.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou z brombutylové pryže a s odtrhovacím hliníkovým uzávěrem, krabička.

Obsah balení: 1 nebo 2 injekční lahvičky po 300 SU.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce musí být provedena v souladu s pravidly správné praxe, zvláště se zřetelem na asepti.

Dysport 300 Speywood jednotek musí být rekonstituován roztokem chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (viz bod 4.2), což poskytne roztok s obsahem 300 SU léčivé látky. Rekonstitucí vznikne čirý, bezbarvý roztok bez pevných částic.

Bezprostředně po léčbě pacienta má být jakýkoli zbytek přípravku Dysport (v injekční lahvičce nebo injekční stříkačce) inaktivován ředěným roztokem chlornanu (1 % volného chloru).

Rozlitý Dysport má být utřen savým hadříkem namočeným v ředěném roztoku chlornanu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokud se rozbije injekční lahvička, postupujte podle výše uvedeného způsobu. Opatrně seberte kousky rozbitého skla a seřete přípravek, dejte pozor, abyste si neporanili kůži.

Jestliže se přípravek dostal do kontaktu s kůží, omyjte roztokem chlornanu a potom hojně opláchněte vodou.

Pokud se přípravek dostane do oka, hojně vypláchněte vodou nebo roztokem určeným k výplachu oka.

Pokud dojde k poranění obsluhujícího personálu, (pořezání nebo injekce), postupujte podle pokynů výše a přijměte odpovídající lékařské opatření v závislosti na vpíchnuté dávce.

Doporučení k odstranění kontaminovaného materiálu

Jehly, stříkačky a injekční lahvičky, které se nemají vyprazdňovat, se musí umístit do vhodných kontejnerů určených ke spálení po použití.

Kontaminovaný materiál (absorpční látka, rukavice, zbytky injekční lahvičky) se mají umístit do nepropíchnutelného pytle určeného k likvidaci spálením.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

63/335/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 6. 2012

Datum prodloužení registrace: 25. 7. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 7. 2023