CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dysport, 300 j. kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A/fiolkę
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Dysport, 500 j. kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A/fiolkę
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera:
Kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typ A 300 j.

1 fiolka zawiera:
Kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typ A 500 j.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka zawiera biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania produktu Dysport są:
- leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych
- leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn górnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych
- leczenie nietrzymania moczu u osób dorosłych z neurogenną nadreaktywnością wypieracza spowodowaną uszkodzeniem rdzenia kręgowego (urazowym lub nieurazowym) lub stwardnieniem rozsianym, u których regularnie wykonywane jest czyste cewnikowanie przerywane
- kurczowy kręcz szyi u dorosłych
- kurcz powiek u dorosłych
- połowiczy kurcz twarzy u dorosłych
- spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych:

- spastyczność ogniskowa kończyn górnych
- spastyczność ogniskowa kończyn dolnych

- nadmierna potliwość pach

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jednostki produktu leczniczego Dysport są swoiste dla tego produktu i nie są tożsame z jednostkami innych produktów zawierających toksynę botulinową.

Dysport powinien być stosowany przez odpowiednio przeszkolonych lekarzy.

Nieosłonięty środek korka gumowego należy przetrzeć alkoholem bezpośrednio przed przekłuciem igłą. Stosować sterylne igły o rozmiarze 23 lub 25.

Poniższa instrukcja przedstawia sposób przygotowania produktu Dysport do wstrzyknięcia. Podane objętości rozpuszczalnika pozwalają na uzyskanie stężeń przeznaczonych do stosowania w określonym wskazaniu, z wyjątkiem wskazania dotyczącego nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza, dla których istnieją szczegółowe instrukcje (patrz poniżej).

Uzyskana dawka w jednostkach w ml	Objętość rozpuszczalnika* dodawana do fiolki 300 j.	Objętość rozpuszczalnika* dodawana do fiolki 500 j.
500 jednostek 200 jednostek 100 jednostek	0,6 ml 1,5 ml 3 ml	1 ml 2,5 ml 5 ml

* 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań bez konserwantów

U dzieci, gdzie dawkę ustala się na podstawie liczby jednostek na kg masy ciała, może być konieczne dalsze rozcieńczenie w celu uzyskania właściwej objętości roztworu do iniekcji.

Spastyczność ogniskowa u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych

Spastyczność ogniskowa kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych

Dawkowanie

Dawkowanie na pierwszej i każdej kolejnej sesji terapeutycznej powinno być dostosowane indywidualnie na podstawie wielkości, liczby i położenia mięśni objętych spastycznością, nasilenia spastyczności, obecności lokalnego osłabienia siły mięśniowej w zakresie poszczególnych mięśni, odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i (lub) historii wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem toksyną botulinową.
Maksymalna całkowita dawka produktu leczniczego Dysport podawana podczas jednej sesji terapeutycznej nie może przekraczać 15 j./kg mc. w przypadku podania w jedną kończynę dolną lub 30 j./kg mc. w przypadku podania w obie kończyny. Całkowita dawka produktu leczniczego Dysport w trakcie jednej sesji terapeutycznej nie może przekraczać 1000 jednostek lub 30 j./kg mc., przy czym należy wybrać mniejszą z tych dawek. Całkowitą dawkę leku należy podzielić między mięśnie objęte spastycznością kończyn dolnych. Jeśli to możliwe dawka leku na mięsień powinna zostać podzielona na więcej niż jedno miejsce podania. Maksymalna objętość leku w iniekcji domięśniowej podana w jedno miejsce nie może przekraczać 0,5 ml. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Mięsień	**Zalecany zakres dawki na mięsień na kończynę (jednostki/kg masy ciała)**	**Liczba miejsc iniekcji na mięsień**
Dystalne		
Brzuchaty łydki	5 do 15 j. /kg	Do 4
Płaszczkowaty	4 do 6 j./kg	Do 2
Piszczelowy tylny	3 do 5 j./kg	Do 2
Proksymalne		
Mięśnie kulszowo - goleniowe	5 do 6 j./kg	Do 2
Mięśnie przywodziciele stawu biodrowego	3 do 10 j./kg	Do 2
Dawka całkowita na jedną kończynę	Do 15 j./kg/kończynę jeśli wstrzykuje się tylko w mięśnie dystalne, tylko w mięśnie proksymalne lub na kilku poziomach (w mięśnie dystalne oraz w proksymalne).	

Chociaż miejsca iniekcji można określić palpacyjnie, zaleca się stosowanie jednej z technik wspomagających lokalizację mięśni: np. elektromiografii, elektrostymulacji lub technik ultrasonograficznych, w celu precyzyjnego określenia miejsca iniekcji.

Powtórne podanie produktu leczniczego Dysport powinno nastąpić gdy efekt osiągnięty po poprzednim podaniu leku osłabnie, jednak nie wcześniej niż 12 tygodni od poprzedniej iniekcji. U większości pacjentów w badaniach klinicznych powtórne iniekcje wykonywano po 16-22 tygodniach; jednak u części pacjentów odpowiedź na leczenie trwała 28 tygodni. Stopnień i wzorzec spastyczności w czasie kolejnej iniekcji może wymagać zmiany dawki produktu leczniczego Dysport a także miejsca jego podania (inny mięsień).

Spastyczność ogniskowa kończyn górnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych

Dawkowanie
Dawkowanie na pierwszej i każdej kolejnej sesji terapeutycznej powinno być dostosowane indywidualnie na podstawie wielkości, liczby i położenia mięśni objętych spastycznością, nasilenia spastyczności, obecności lokalnego osłabienia siły mięśniowej w zakresie poszczególnych mięśni, odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i (lub) historii wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem toksyną botulinową.

Maksymalna dawka produktu leczniczego Dysport podawana podczas jednej sesji terapeutycznej przy jednostronnej iniekcji nie może przekraczać 16 j./kg mc. lub 640 j., przy czym należy wybrać mniejszą z tych dawek. Przy obustronnej iniekcji maksymalna dawka produktu leczniczego Dysport podawana podczas jednej sesji terapeutycznej nie może przekraczać 21 j./kg mc. lub 840 j., przy czym należy wybrać mniejszą z tych dawek.
Całkowitą podawaną dawkę należy podzielić między mięśnie objęte spastycznością kończyny górnej (kończyn górnych). W jedno miejsce nie należy podawać więcej niż 0,5 ml produktu leczniczego Dysport. Zalecane dawkowanie przedstawiono w tabeli poniżej:

Dawkowanie Dysport według mięśnia u dzieci ze spastycznością kończyny górnej

Mięsień	**Zalecany zakres dawki na mięsień na kończynę górną (jednostki/kg masy ciała)**	**Liczba miejsc iniekcji na mięsień**
Mięsień ramienny	3 do 6 j./kg	Do 2
Mięsień ramienno-promieniowy	1,5 do 3 j./kg	1
Mięsień dwugłowy ramienia	3 do 6 j./kg	Do 2
Mięsień nawrotny obły	1 do 2 j./kg	1
Mięsień nawrotny czworoboczny	0,5 do 1 j./kg	1
Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka	2 do 4 j./kg	Do 2
Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka	1,5 do 3 j./kg	1
Mięsień zginacz głęboki palców	1 do 2 j./kg	1
Mięsień zginacz powierzchowny palców	1,5 do 3 j./kg	Do 4
Mięsień zginacz krótki kciuka/ Mięsień odwodziciel krótki kciuka	0,5 do 1 j./kg	1
Mięsień przywodziciel kciuka	0,5 do 1 j./kg	1
Dawka całkowita	Do 16 j./kg/jedną górną kończynę (nie przekraczać 21 j./kg w przypadku iniekcji w obydwie górne kończyny)	

Chociaż miejsca iniekcji można określić palpacyjnie zaleca się stosowanie jednej z technik wspomagających lokalizację mięśni: np. elektromiografii, elektrostymulacji lub technik ultrasonograficznych, w celu precyzyjnego określenia miejsca iniekcji.

Zabieg z użyciem produktu leczniczego Dysport należy powtórzyć, gdy działanie leku ulegnie osłabieniu; jednak nie wcześniej niż 16 tygodni po poprzedniej iniekcji. U większości pacjentów w badaniach klinicznych powtórne iniekcje wykonywano po 16–28 tygodniach; jednak u części pacjentów czas trwania odpowiedzi był dłuższy, tj. 34 tygodnie lub dłużej. Stopnień i wzorzec spastyczności w czasie kolejnej iniekcji może wymagać zmiany dawki produktu leczniczego Dysport, a także miejsca jego podania (inny mięsień).

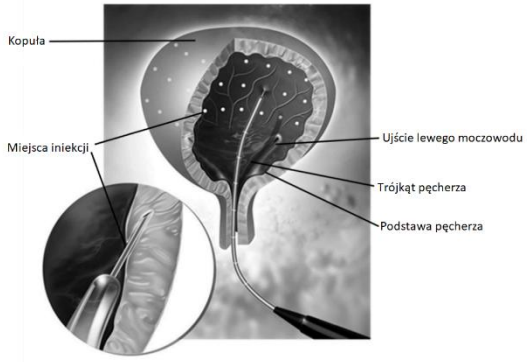
Spastyczność ogniskowa kończyn dolnych i kończyn górnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych

Dawkowanie
W przypadku jednoczesnego leczenia spastyczności kończyny górnej i dolnej u dzieci należy zapoznać się z punktem dotyczącym dawkowania dla danego wskazania, tj. leczenia ogniskowej spastyczności kończyn górnych lub leczenia ogniskowej spastyczności kończyn dolnych u dzieci. W przypadku jednoczesnego leczenia dawka produktu Dysport nie powinna przekraczać całkowitej dawki podawanej podczas jednej sesji terapeutycznej wynoszącej 30 j./kg mc. lub 1000 j. przy czym należy wybrać mniejszą z tych dawek.
Należy rozważyć ponowne leczenie kończyn górnych i dolnych, gdy efekt uzyskany dzięki poprzedniej iniekcji ulegnie zmniejszeniu, przy czym zabiegu nie można powtórzyć wcześniej niż 12–16 tygodni od poprzedniej sesji terapeutycznej. Optymalny czas do ponownego zabiegu powinien zostać dobrany na podstawie progresji choroby i odpowiedzi na leczenie.

Sposób podawania
W leczeniu spastyczności kończyn dolnych lub kończyn górnych związanych z mózgowym porażeniem dziecięcym lub w przypadku obydwu wskazań stosuje się roztwór produktu leczniczego Dysport, który uzyskuje się po rekonstytucji produktu leczniczego w 0,9% (w/v) roztworze chlorku sodu (patrz również punkt 6.6.) i podaje się domięśniowo w sposób opisany powyżej.

Nietrzymanie moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza

Dawkowanie
Zalecana dawka to 600 jednostek. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie lub u pacjentów z ciężką postacią choroby (np. w zależności od nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych i/lub parametrów urodynamicznych) można zastosować dawkę 800 jednostek.
Produkt lecznicy Dysport należy podawać pacjentom, u których regularnie wykonywane jest czyste cewnikowanie przerywane.
Dawkę całkowitą należy podzielić na 30 iniekcji do mięśnia wypieracza równomiernie rozmieszczonych w jego obrębie, z ominięciem trójkąta pęcherza. Produkt leczniczy Dysport jest wstrzykiwany za pomocą elastycznego lub sztywnego cystoskopu, przy czym każda iniekcja powinna odbywać się na głębokości około 2 mm, podając 0,5 ml do każdego miejsca. W celu upewnienia się, że podano całą dawkę, do ostatniej iniekcji należy wstrzyknąć około 0,5 ml jałowego roztworu soli fizjologicznej.



Profilaktyczne stosowanie antybiotyków należy prowadzić zgodnie z lokalnymi wytycznymi i protokołami lub postępowaniem w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1).
Leki o działaniu przeciwzakrzepowym należy odstawić na co najmniej 3 dni przed podaniem produktu leczniczego Dysport i wznowić ich stosowanie dopiero następnego dnia po jego podaniu. Jeśli jest to wskazane z medycznego punktu widzenia, na 24 godziny przed podaniem produktu leczniczego Dysport można podać heparynę drobnocząsteczkową. Przed iniekcją można zastosować znieczulenie miejscowe lub żel nawilżający do cewki moczowej w celu ułatwienia wygodnego wprowadzenia cystoskopu. W razie potrzeby można również zastosować dopęcherzowe wkroplenie rozcieńczonych środków znieczulających (z sedacją lub bez) lub znieczulenie ogólne. W przypadku miejscowego wkraplania środków znieczulających, przed kolejnymi etapami procedury należy odsączyć zastosowany środek znieczulający, wypłukać pęcherz jałowym 0,9 % roztworem chlorku sodu (9 mg/ml), a następnie ponownie odsączyć.
Przed iniekcją należy wkropić do pęcherza moczowego wystarczającą ilość 0,9 % roztworu chlorku sodu (9 mg/ml), aby uzyskać odpowiednią wizualizację iniekcji.
Po podaniu wszystkich 30 iniekcji do mięśnia wypieracza 0,9 % roztwór chlorku sodu (9 mg/ml) służący do zwizualizowania ściany pęcherza moczowego należy odsączyć. Pacjenta należy monitorować przez co najmniej 30 minut po iniekcji.
Początek działania produktu leczniczego zwykle obserwuje się w ciągu 2 tygodni leczenia. Leczenie produktem leczniczym Dysport należy powtórzyć po ustąpieniu efektu terapeutycznego, jednak nie wcześniej niż 12 tygodni po poprzedniej iniekcji. Mediana czasu do ponownego leczenia u pacjentów leczonych produktem leczniczym Dysport obserwowana w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) wynosiła od 39 do 47 tygodni, jednakże może wystąpić dłuższy czas trwania odpowiedzi, ponieważ ponad 40% pacjentów nie było ponownie leczonych w ciągu 48 tygodni.

Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Dysport w leczeniu nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Sposób podawania
Produkt leczniczy Dysport jest podawany w postaci iniekcji do mięśnia wypieracza, jak opisano powyżej.
W leczeniu nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza stosuje się roztwór produktu leczniczego Dysport zawierający 600 lub 800 jednostek w 15 ml, który uzyskuje się po rekonstytucji produktu leczniczego w 0,9 % roztworze chlorku sodu (9 mg/ml). Dodatkowe instrukcje dotyczące rekonstytucji produktu leczniczego znajdują się w punkcie 6.6.

Kurczowy kręcz szyi

Dawkowanie
Dawki zalecane w leczeniu kręczu szyi dotyczą dorosłych w każdym wieku, o prawidłowej masie ciała, u których nie stwierdza się obniżonej masy mięśniowej mięśni szyi. U osób ze zmniejszoną masą mięśni szyi, np. na skutek znacznej niedowagi lub u osób starszych można zmniejszyć dawkę.

Dawką początkową zalecaną w leczeniu kurczowego kręczu szyi jest 500 jednostek, podane w dawkach podzielonych, do dwóch lub trzech najaktywniejszych mięśni szyi.
W przypadku kontynuacji leczenia dawki mogą być odpowiednio dostosowywane do efektów leczenia i zaobserwowanych działań niepożądanych. Zaleca się podawanie od 250 do 1000 jednostek, chociaż stosowaniu większych dawek z tego zakresu może towarzyszyć wzrost częstości i nasilenia działań niepożądanych, w szczególności utrudnienia połykania. Maksymalna podawana dawka nie może przekraczać 1000 jednostek. Złagodzenie objawów kręczu szyi powinno być odczuwalne w ciągu tygodnia od pierwszego wstrzyknięcia. Wstrzyknięcia należy powtarzać mniej więcej co 16 tygodni lub zależnie od potrzeby podtrzymania leczenia, lecz nie częściej niż co 12 tygodni.

W przypadku kręczu szyi z rotacją należy stosować łączną dawkę 500 jednostek, podając 350 jednostek do mięśnia płatowatego głowy po stronie, w którą skręcony jest podbródek/ głowa, oraz 150 jednostek do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego po stronie przeciwnej do skręcenia.

W przypadku kręczu szyi z przechyleniem głowy na bok zaleca się łączną dawkę 500 jednostek, podając 350 jednostek do mięśnia płatowatego głowy po stronie, w którą głowa jest pochylona, oraz 150 jednostek do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego po tej samej stronie.

W przypadkach, gdy dodatkowo występuje uniesienie ramion, może być także wymagane leczenie mięśnia czworobocznego i dźwigacza łopatki po tej stronie, jeśli w badaniu elektromiograficznym (EMG) występują zauważalne oznaki przerostu tych mięśni. Gdy potrzebne jest wstrzyknięcie do trzech mięśni, 500 jednostek produktu należy rozdzielić w następujący sposób: 300 jednostek podać do mięśnia płatowatego głowy, 100 jednostek do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego i 100 jednostek do trzeciego mięśnia.
W przypadku kręczu szyi z pochyleniem głowy w tył stosować łącznie 500 jednostek, podając 250 jednostek do każdego z mięśni płatowatych głowy. Wstrzyknięcia w oba mięśnie płatowate głowy mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia osłabienia mięśni szyi.

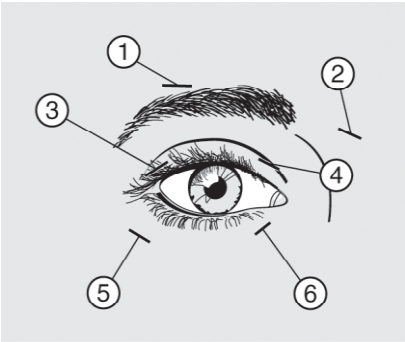
We wszystkich innych postaciach kręczu szyi identyfikacja i leczenie najbardziej aktywnych mięśni zależy od wiedzy specjalistycznej lekarzy i wyników badania EMG. EMG należy stosować w diagnostyce wszystkich złożonych postaciach kręczu szyi, w celu ponownej oceny po nieskutecznych iniekcjach w nieskomplikowanych przypadkach oraz w celu ukierunkowania iniekcji do głęboko położonych mięśni lub u pacjentów z nadwagą, u których palpacyjne badanie mięśni szyi jest trudne.

Dzieci: Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego w leczeniu kurczowego kręczu szyi u dzieci.

Sposób podawania
W leczeniu kurczowego kręczu szyi stosuje się roztwór zawierający 500 jednostek w 1 ml, który uzyskuje się po rekonstytucji produktu leczniczego Dysport 300 j. w 0,6 ml lub produktu leczniczego Dysport 500 j. w 1 ml 0,9% (w/v) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Dysport podaje się domięśniowo w sposób opisany powyżej.

Obustronny kurcz powiek i połowiczy kurcz twarzy

Dawkowanie
W badaniu klinicznym ustalającym zakres dawek produktu leczniczego Dysport w leczeniu samoistnego łagodnego kurczu powiek (BEB, benign essential blepharospasm) wykazano znaczącą skuteczność dawki wynoszącej 40 jednostek na jedno oko. Po podaniu dawki 80 jednostek na jedno oko, działanie produktu utrzymywało się dłużej. Jednakże występowanie miejscowych działań niepożądanych, szczególnie opadania powiek, było związane z dawką leku. W leczeniu obustronnego kurczu powiek i połowiczego kurczu twarzy maksymalna stosowana dawka nie może przekraczać całkowitej dawki 120 jednostek na oko.
Należy wstrzyknąć 10 jednostek (0,05 ml) produktu leczniczego przyśrodkowo i 10 jednostek (0,05 ml) produktu bocznie w stosunku do połączenia części powiekowej i oczodołowej zarówno w górną (3 i 4) jak i dolną część mięśnia okrężnego (5 i 6) każdego oka.
Aby ograniczyć ryzyko wystąpienia opadania powieki, należy unikać wstrzyknięć w pobliżu dźwigacza powieki górnej.



W przypadku wstrzykiwania produktu w górną powiekę, igłę należy odsunąć od środka powieki, żeby uniknąć podania produktu w mięsień dźwigacz powieki górnej. Umieszczony powyżej schemat ma

pomóc w odpowiednim rozmieszczeniu podania produktu. Początku ustępowania objawów chorobowych można się spodziewać w ciągu dwóch do czterech dni od wstrzyknięcia produktu, ale maksymalny efekt występuje zazwyczaj po dwóch tygodniach.
Iniekcje należy powtarzać co około 12 tygodni lub z taką częstością, jaka będzie niezbędna do zapobiegania nawrotom objawów, ale nie częściej niż co 12 tygodni.
Jeżeli odpowiedź na leczenie początkowe zostanie uznana za niewystarczającą, to podczas kolejnych wizyt może być konieczne zwiększenie dawki do 60 jednostek w następujący sposób: 10 jednostek (0,05 ml) przyśrodkowo i 20 jednostek (0,1 ml) bocznie, 80 jednostek: 20 jednostek (0,1 ml) przyśrodkowo i 20 jednostek (0,1 ml) bocznie lub aż do 120 jednostek: 20 jednostek (0,1 ml) przyśrodkowo i 40 jednostek (0,2 ml) bocznie powyżej i poniżej każdego oka, stosując opisaną wyżej technikę wstrzyknięć. Można także dodatkowo wstrzyknąć Dysport w mięsień czołowy powyżej brwi (1 i 2), jeżeli kurcz w tej okolicy powoduje zaburzenia wzroku.
W przypadkach jednostronnego kurczu powiek wstrzyknięcia powinny być ograniczone do oka chorego. Pacjentów z połowiczym kurczem mięśni twarzy powinno się leczyć w taki sam sposób, jak w przypadku jednostronnego kurczu powiek. Zalecane dawki stosuje się u osób dorosłych w każdym wieku, także w wieku podeszłym.
Dzieci: Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego w leczeniu kurczu powiek i połowiczego kurczu mięśni twarzy u dzieci.

Sposób podawania
W leczeniu kurczu powiek i połowiczego kurczu twarzy stosuje się roztwór zawierający 200 jednostek w 1 ml, który uzyskuje się po rekonstytucji produktu leczniczego Dysport 300 j. w 1,5 ml lub produktu leczniczego Dysport 500 j. w 2,5 ml 0,9% (w/v) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Dysport podaje się w podskórnych wstrzyknięciach przyśrodkowo i bocznie, w stosunku do połączenia części powiekowej i oczodołowej zarówno w górną jak i dolną część mięśnia okrężnego każdego oka.

Spastyczność ogniskowa kończyn górnych i dolnych u dorosłych

Kończyna górna

Dawkowanie
Dawkowanie na pierwszej i każdej kolejnej sesji terapeutycznej powinno być dostosowane indywidualnie na podstawie wielkości, liczby i położenia mięśni objętych spastycznością, nasilenia spastyczności, obecności lokalnego osłabienia siły mięśniowej w zakresie poszczególnych mięśni, odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i (lub) historii wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem toksyną botulinową.

W badaniach klinicznych dawki 500 i 1000 jednostek podzielono pomiędzy wybrane mięśnie, w określonych sesjach terapeutycznych zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej.
W jedno miejsce nie należy wstrzykiwać więcej niż 1 ml roztworu.

Mięśnie, w które wykonano wstrzyknięcie	**Zalecana dawka produktu Dysport (j.)**
Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka (FCR) Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka (FCU)	100–200 j. 100–200 j.
Mięsień zginacz głęboki palców (FDP) Mięsień zginacz powierzchowny palców (FDS) Mięsień zginacz długi kciuka Mięsień przywodziciel kciuka	100–200 j. 100–200 j. 100–200 j. 25–50 j.
Mięsień ramienny Mięsień ramienno – promieniowy Mięsień dwugłowy ramienia (BB) Mięsień nawrotny obły	200–400 j. 100–200 j. 200–400 j. 100–200 j.
Mięsień trójgłowy ramienia (głowa długa) Mięsień piersiowy większy Mięsień podłopatkowy Mięsień najszerszy grzbietu	150–300 j. 150–300 j. 150–300 j. 150–300 j.

Chociaż miejsca iniekcji można określić palpacyjnie, zaleca się stosowanie jednej z technik wspomagających lokalizację mięśni np. elektromiografii, elektrostymulacji lub technik ultrasonograficznych, w celu precyzyjnego określenia miejsca iniekcji.
Leczenie produktem Dysport należy powtórzyć, gdy dochodzi do zmniejszenia działania poprzedniego wstrzyknięcia, ale nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych powtórzono leczenie pomiędzy 12 a 16 tygodniem, jednak u niektórych pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej, tj. 20 tygodni. Stopień i forma spastyczności mięśni w momencie wykonywania ponownego wstrzyknięcia mogą wymagać zmiany dawki produktu Dysport oraz miejsca wstrzyknięcia. Poprawy klinicznej należy spodziewać się tydzień po podaniu produktu.

Kończyna dolna

Dawkowanie
W trakcie jednej sesji terapeutycznej można podawać lek domięśniowo w dawkach do 1500 jednostek. Dawkowanie na pierwszej i każdej kolejnej sesji terapeutycznej powinno być dostosowane indywidualnie na podstawie wielkości, liczby i położenia mięśni objętych spastycznością, nasilenia spastyczności, obecności lokalnego osłabienia siły mięśniowej w zakresie poszczególnych mięśni, odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i (lub) historii wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem toksyną botulinową. Dawka całkowita produktu leczniczego nie może przekraczać 1500 jednostek. W jedno miejsce nie należy wstrzykiwać więcej niż 1 ml roztworu.

Mięśnie, w które wykonano wstrzykniecie	**Zalecana dawka produktu Dysport (j.)**	**Liczba wstrzyknięć w przeliczeniu na mięsień**
Dystalne		
Mięsień płaszczkowaty	300–550 j.	2–4
Mięsień brzuchaty łydki		
głowa przyśrodkowa	100–450 j.	1–3
głowa boczna	100–450 j.	1–3
Mięsień piszczelowy tylny	100–250 j.	1–3
Mięsień zginacz długi palców	50–200 j.	1–2
Mięsień zginacz krótki palców	50–200 j.	1–2
Mięsień zginacz długi palucha	50–200 j.	1–2
Mięsień zginacz krótki palucha	50–100 j.	1–2
Proksymalne		
Mięsień prosty uda	100–400 j.	1–3

Mięśnie kulszowo-goleniowe	100–400 j.	1–3
Mięsień przywodziciel wielki	100–300 j.	1–3
Mięsień przywodziciel długi	50–150 j.	1–2
Mięsień przywodziciel krótki	50–150 j.	1–2
Mięsień smukły	100–200 j.	1–3
Mięsień pośladkowy wielki	100–400 j.	1–2

Stopień i forma spastyczności mięśni w momencie wykonywania ponownego wstrzyknięcia mogą wymagać zmiany dawki produktu Dysport oraz miejsca wstrzyknięcia.
Chociaż miejsca iniekcji można określić palpacyjnie, zaleca się stosowanie jednej z technik wspomagających lokalizację mięśni np. elektromiografii, elektrostymulacji lub technik ultrasonograficznych, w celu precyzyjnego określenia miejsca iniekcji.
Leczenie produktem Dysport należy powtarzać co 12 – 16 tygodni lub rzadziej, zależnie od czasu, gdy dochodzi do zmniejszenia działania poprzedniego wstrzyknięcia, jednak nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni.
Kończyna górna i dolna

Jeśli w trakcie jednej sesji terapeutycznej istnieje potrzeba podania produktu zarówno w mięśnie kończyny górnej jak i dolnej, dawkę produktu Dysport należy odpowiednio dostosować do potrzeb pacjenta, pamiętając o tym, że dawka całkowita nie powinna przekraczać 1500 jednostek.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic pomiędzy odpowiedzią na leczenie pacjentów w podeszłym wieku, a dorosłymi pacjentami w młodszym wieku. Ze względu na większą częstość występowania chorób współistniejących i przyjmowania innych leków, tolerancja produktu Dysport przez osoby w podeszłym wieku powinna być obserwowana.

Sposób podawania
W leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn górnych i dolnych stosuje się roztwór zawierający 100, 200 lub 500 jednostek w 1 ml, który otrzymuje się po rekonstytucji produktu leczniczego Dysport w 0,9% (w/v) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Dysport podaje się we wstrzyknięciach domięśniowych do określonych wyżej mięśni.

Nadmierna potliwość pach

Dawkowanie
Zalecana dawka początkowa w leczeniu nadmiernej potliwości pach wynosi 100 jednostek na jeden dół pachowy. Jeśli żądany skutek nie jest osiągnięty, dawkę tą można powiększyć do 200 jednostek na dół pachowy w kolejnym podaniu. Maksymalna podawana dawka nie może przekraczać 200 jednostek na jeden dół pachowy.
Obszar, na którym mają być wykonane wstrzyknięcia musi być uprzednio przebadany testem jodowo-skrobiowym. Oba doły pachowe muszą być dokładnie oczyszczone i zdezynfekowane. Śródskórnie należy wykonać wstrzyknięcia w dziesięć miejsc. W każde miejsce należy podać po 10 jednostek, czyli 100 jednostek na każdą pachę. Maksymalny skutek powinien być widoczny w około drugim tygodniu po wykonaniu iniekcji.
W większości przypadków zalecana dawka powoduje supresję wydzielania potu na 48 tygodni. Następne podanie produktu musi być ustalone indywidualnie, po normalizacji czynności wydzielania potu, jednak nie częściej niż co 12 tygodni. Istnieją pewne dowody na kumulacyjne działanie produktu w przypadku powtarzanych wstrzyknięć u niektórych pacjentów, stąd leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do reakcji każdego pacjenta.
Dzieci: Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego w leczeniu nadmiernej potliwości pach u dzieci.

Sposób podawania
W leczeniu nadmiernej potliwości pach stosuje się roztwór zawierający 200 jednostek w 1 ml, który otrzymuje się po rekonstytucji produktu leczniczego Dysport 300 j. w 1,5 ml lub produktu leczniczego Dysport 500 j. w 2,5 ml w 0,9% (w/v) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Dysport podaje się we

wstrzyknięciach śródskórnych w sposób opisany powyżej.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u osób ze znaną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników tego produktu.
Zakażenie dróg moczowych w czasie leczenia nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Donoszono o występowaniu objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny w miejscach odległych od miejsca jej podania (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych dawkami terapeutycznymi może wystąpić nadmierne osłabienie mięśniowe. Ryzyko wystąpienia takich objawów niepożądanych może zostać zredukowane poprzez używanie możliwie najmniejszej skutecznej dawki oraz nieprzekraczanie maksymalnej zalecanej dawki.
Po leczeniu toksyną botulinową typu A lub B odnotowano bardzo rzadkie przypadki śmierci, sporadycznie w przebiegu zaburzenia przełykania, zaburzenia czynności płuc (w tym, lecz nie wyłącznie z towarzyszącą dusznością, niewydolnością oddechową, zatrzymaniem oddechu) i (lub) u pacjentów z istotnym osłabieniem mięśniowym.
Na większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych narażeni są pacjenci z zaburzeniami przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego, problemami z przełykaniem oraz zaburzeniami oddychania. W tej grupie pacjentów leczenie musi być prowadzone pod nadzorem specjalisty i tylko w przypadku, kiedy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

Dysport należy stosować ostrożnie u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami przełykania lub oddychania, ponieważ zaburzenia te mogą nasilać się po zadziałaniu toksyny na istotne grupy mięśni. W rzadkich przypadkach występuje zachłyśnięcie, a jego ryzyko wzrasta u pacjentów cierpiących na przewlekłe zaburzenia układu oddechowego.

Dysport może być stosowany jedynie z zachowaniem ostrożności i pod ścisłą kontrolą lekarską u pacjentów z pełnoobjawowymi lub subklinicznymi zaburzeniami transmisji nerwowo-mięśniowej (np. u pacjentów z miastenią). U takich pacjentów może wystąpić zwiększona wrażliwość na substancje takie jak Dysport, która może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Dysport i częstość podawania nie mogą zostać przekroczone.

Pacjenci oraz osoby opiekujące się nimi muszą zostać poinformowani o konieczności szukania natychmiastowego specjalistycznego medycznego leczenia w przypadku wystąpienia problemów z przełykaniem, mową lub w przypadku zaburzeń oddychania.

Produktu leczniczego Dysport nie należy stosować w leczeniu spastyczności u pacjentów z utrwalonym przykurczem.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u dorosłych, a szczególnie starszych pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej z powodu zwiększonego ryzyka upadku. W badaniach klinicznych, po zastosowaniu produktu leczniczego Dysport lub placebo, odpowiednio 6,3% i 3,7% pacjentów ze spastycznością kończyn dolnych doznało upadku.

Podczas stosowania produktu leczniczego Dysport w okolicach oczu zgłaszano przypadki suchości oczu (patrz punkt 4.8). Należy zwrócić uwagę na to działanie niepożądane, ponieważ suchość oczu może powodować wystąpienie zaburzeń rogówki. Zastosowanie ochronnych kropli, maści, zasłonięcie oka za pomocą opatrunku lub użycie innych środków może być konieczne w celu zapobiegania chorobom rogówki.

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia domięśniowego, w przypadku pacjentów z wydłużonym czasem krwawienia, zakażeniem lub stanem zapalnym w proponowanym miejscu wstrzyknięcia,

produkt leczniczy Dysport należy stosować jedynie w przypadku ścisłej konieczności.

Podczas leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza może wystąpić autonomiczna dysrefleksja. Konieczna może być szybka pomoc medyczna.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Dysport, gdy docelowy mięsień wykazuje atrofię. Zgłaszano przypadki atrofii mięśni po zastosowaniu toksyny botulinowej (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Dysport powinien być stosowany wyłącznie do leczenia jednego pacjenta podczas jednej sesji. Pozostały i niewykorzystany produkt powinien być usunięty zgodnie z zasadami opisanymi w punkcie „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania". Należy podjąć szczególne środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego oraz podczas inaktywacji oraz usuwania niewykorzystanego przygotowanego roztworu.
Produkt ten zawiera niewielką ilość ludzkiej albuminy. Po zastosowaniu ludzkiej krwi lub produktów krwi nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia infekcji wirusowej.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Dysport stwierdzono tworzenie się przeciwciał przeciwko toksynie botulinowej. Klinicznie, obecność przeciwciał neutralizujących podejrzewa się w oparciu o istotne osłabienie odpowiedzi na leczenie i (lub) konieczność stałego stosowania zwiększonych dawek.

Dzieci i młodzież
W leczeniu spastyczności związanej z porażeniem mózgowym u dzieci Dysport powinien być stosowany wyłącznie u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu bardzo rzadko donoszono o możliwym odległym rozprzestrzenianiu się toksyny botulinowej u dzieci i młodzieży z chorobami współistniejącymi z porażeniem mózgowym. Stosowana dawka w tych przypadkach zwykle była większa niż zalecana (patrz punkt 4.8).
Rzadko zdarzają się spontaniczne doniesienia o zgonie po leczeniu toksyną botulinową, związanym z zachłystowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim porażeniem mózgowym, w tym po zastosowaniu niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami (np. w okolice karku). Należy zachować największą ostrożność podczas leczenia pacjentów pediatrycznych, u których stwierdzono znaczące zaburzenia neurologiczne, dysfagię lub u których w przeszłości stwierdzono zachłystowe zapalenie płuc lub chorobę płuc. Leczenie pacjentów o słabym ogólnym stanie zdrowia powinno odbywać się wyłącznie wtedy, gdy korzyści wynikające z zastosowanego leczenia przewyższają ryzyko z nim związane.

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skutki działania toksyny botulinowej mogą być wzmocnione przez leki wpływające bezpośrednio bądź pośrednio na funkcjonowanie złącza nerwowo-mięśniowego. Leki tego typu należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych toksyną botulinową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego bądź pośredniego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój po urodzeniu, z wyjątkiem zatrucia organizmu matki wywołanego podaniem dużych dawek (patrz punkt 5.3).
Dysport może być stosowany w okresie ciąży, jeśli korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu. Należy zachować środki ostrożności w przypadku stosowania u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A przenika do mleka matki. Nie prowadzono badań przenikania kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A do mleka matki na zwierzętach. Nie zaleca się stosowania kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Istnieje potencjalne ryzyko miejscowego osłabienia mięśni lub zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem tego produktu, które może czasowo ograniczyć zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często >1/10; Często >1/100, <1/10; Niezbyt często > 1/1 000, <1/100;
Rzadko >1/10 000, <1/1 000; Bardzo rzadko <1/10 000

W badaniach klinicznych, u około 25% pacjentów leczonych produktem Dysport z powodu wskazań takich jak kurcz powiek, połowiczy kurcz twarzy, kurczowy kręcz szyi, spastyczność związana z porażeniem mózgowym lub udarem oraz nadmierna potliwość pach wystąpiło zdarzenie niepożądane.

Ogólne

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Nerwoból z zanikiem mięśni
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd
	Rzadko	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból/siniak w miejscu wstrzyknięcia

Dodatkowo zgłaszano następujące, swoiste dla poszczególnych wskazań, działania niepożądane:

Spastyczność ogniskowa u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych
Spastyczność ogniskowa kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym
Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w spastyczności kończyn dolnych w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Objawy grypopodobne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, zasinienie, itp.), zaburzenia chodu, zmęczenie
	Niezbyt często	Astenia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Upadek

Spastyczność ogniskowa kończyn górnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym
Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w spastyczności kończyn górnych w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Osłabienie mięśni, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Objawy grypopodobne, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. wyprysk, zasinienie, ból, obrzęk, wysypka)
	Niezbyt często	Astenia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka

Jednoczesne leczenie spastyczności ogniskowej kończyn dolnych i kończyn górnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym
Brak danych pochodzących z badań klinicznych kontrolowanych placebo. Zgodnie z istniejącymi danymi liczba działań niepożądanych związanych z jednoczesnym leczeniem mięśni kończyn dolnych i kończyn górnych nie jest większa w przypadku dawek do 30 j./kg mc. lub 1000 j. w porównaniu z leczeniem wyłącznie mięśni kończyn górnych lub dolnych.

Nietrzymanie moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza
Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w nietrzymaniu moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie dróg moczowych[a,b], bakteriomocz[a]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Niedoczulica
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Krwiomocz[a]
	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu[c], krwotok z cewki moczowej, krwotok z pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka
	Niezbyt często	Ból pęcherza moczowego[a]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Autonomiczna dysrefleksja[a]

[a] *mogą być działaniami związanymi z zabiegiem*
[b] *W głównych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w ciągu pierwszych 2 tygodni po leczeniu zakażenia dróg moczowych zgłaszano u 4,0% pacjentów leczonych produktem Dysport i u 6,2% pacjentów otrzymujących placebo. Infekcje dróg moczowych mogą prowadzić do odmiedniczkowego zapalenia nerek.*
[c] *może wystąpić, jeśli u pacjenta zastosowano nieodpowiedni schemat cewnikowania*

Kurczowy kręcz szyi
Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w kurczowym kręczu szyi.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy, niedowład mięśni twarzy
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie, pogorszenie ostrości widzenia
	Niezbyt często	Podwójne widzenie, opadanie powiek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Dysfonia, duszność
	Rzadko	Aspiracja
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Dysfagia, suchość w ustach
	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Osłabienie mięśni
	Często	Ból szyi, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni, ból w kończynie, sztywność układu kostno-mięśniowego
	Niezbyt często	Atrofia mięśni, osłabienie mięśni żuchwy

Dysfagia wydaje się być zależna od podanej dawki i dochodzi do niej najczęściej po wstrzyknięciu produktu leczniczego do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego. Do czasu ustąpienia objawów może być wymagane podawanie pacjentowi tylko miękkich (łatwych w przełykaniu) pokarmów.

Kurcz powiek i połowiczy kurcz twarzy

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w kurczu powiek i połowiczym kurczu twarzy.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Niedowład mięśni twarzy
	Niezbyt często	Porażenie nerwu VII
Zaburzenia oka	Bardzo często	Opadanie powiek
	Często	Podwójne widzenie, suchość oczu, zwiększone łzawienie
	Rzadko	Porażenie mięśni oka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Obrzęk powieki
	Rzadko	Podwinięcie powieki

Produkt leczniczy może wykazywać działania niepożądane, gdy zostanie podany zbyt głęboko lub w niewłaściwe miejsce, powodując czasowe porażenie grup mięśniowych znajdujących się w pobliżu miejsc wstrzyknięcia.

Spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych

Kończyna górna

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w czasie leczenia spastyczności ogniskowej kończyn górnych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu podania (w tym ból, rumień oraz obrzęk), astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyny
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Dysfagia*

*Częstość występowania dysfagii na podstawie zbiorczych danych z otwartych badań klinicznych. Dysfagii nie obserwowano w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, we wskazaniu spastyczności kończyn górnych.

Kończyna dolna
Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów dorosłych leczonych produktem Dysport z powodu spastyczności ogniskowej kończyny dolnej.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Osłabienie, zmęczenie, choroby grypopodobne, reakcje w miejscu podania (ból, zasinienie, wysypka, świąd)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Upadek
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Osłabienie mięśni, ból mięśni
Zaburzenia układu pokarmowego	Często	Dysfagia

Nadmierna potliwość pach
Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych produktem Dysport w nadmiernej potliwości pach.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje, mimowolne skurcze mięśni powiek
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wyrównawcze pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców, ramion i szyi, ból mięśni pleców i łydek

Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu
Profil działań niepożądanych zgłaszanych podmiotowi odpowiedzialnemu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stanowi odzwierciedlenie farmakologii produktu i działań niepożądanych obserwowanych w czasie badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane

Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	Niedoczulica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Atrofia mięśni

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny w miejscach odległych od miejsca jej podania (wzmożone osłabienie mięśni, zaburzenia przełykania, zachłystowe zapalenie płuc, które może prowadzić do śmierci) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Podanie zbyt dużych dawek może spowodować wystąpienie głębokiego porażenia nerwowo-mięśniowego odległych grup mięśniowych. Przedawkowanie może prowadzić do zwiększenia ryzyka przeniknięcia neurotoksyny do krwiobiegu i może spowodować powikłania takie jak doustne zatrucie (np. zaburzenie połykania i dysfonia). W przypadku podania nadmiernych dawek powodujących wystąpienie zaburzeń mięśni oddechowych, może być wymagane zastosowanie oddechu wspomaganego. Zalecane jest zastosowanie ogólnego leczenia podtrzymującego. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza w zakresie wszelkich objawów nadmiernego osłabienia mięśni i (lub) paraliżu mięśni. W razie potrzeby należy włączyć leczenie objawowe.

Objawy przedawkowania mogą wystąpić z opóźnieniem. W sytuacji przypadkowego zakłucia lub połknięcia, pacjent powinien pozostawać pod kilkutygodniową obserwacją lekarza pod kątem wystąpienia wszelkich objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych osłabienia lub porażenia mięśni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: toksyna botulinowa, kod ATC: M03AX01

Kompleks toksyny *Clostridium botulinum* typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową działając presynaptycznie na miejsce położone proksymalnie w stosunku do uwalniania acetylocholiny. Toksyna działa w obrębie zakończenia nerwowego, antagonizując reakcje wyzwalane przez jony wapnia prowadzące w efekcie do uwolnienia acetylocholiny. Toksyna nie wpływa na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym.

Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie acetylocholiny, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płytce ruchowej i powodując porażenie mięśni.
Do powrotu przekazywania impulsów dochodzi stopniowo, wraz z tworzeniem się nowych zakończeń nerwowych i nawiązaniem przez nie kontaktu z postsynaptyczną płytką ruchową, przy czym u zwierząt doświadczalnych proces ten trwa 6-8 tygodni.

Po iniekcji do mięśnia wypieracza w ramach leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza, toksyna wpływa na drogi eferentne odpowiedzialne za czynność mięśnia wypieracza poprzez zahamowanie uwalniania acetylocholiny. Ponadto toksyna może hamować czynność neurotransmiterów aferentnych i dróg czuciowych.

Spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych
Kończyna górna
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Dysport w leczeniu spastyczności kończyny górnej poddano ocenie w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 238 pacjentów (159 Dysport i 79 placebo) ze spastycznością kończyny górnej występującą po co najmniej 6 miesiącach od udaru mózgu lub pourazowego uszkodzenia mózgu.
Pierwszorzędową zmienną oceny skuteczności było napięcie mięśniowe w podstawowej docelowej grupie mięśni (ang. PTMG, primary targeted muscle group) w 4 tygodniu, mierzone według zmodyfikowanej skali Ashwortha (ang. MAS, Modified Ashworth Scale), a pierwszym drugorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie w łącznej ocenie lekarzy (ang. PGA, Physician Global Assessment). Poniżej przedstawiono podstawowe wyniki uzyskane w 4 i 12 tygodniu:

	Tydzień 4			Tydzień 12		
	Placebo (N = 79)	Dysport (500 jednostek) (N = 80)	Dysport (1000 jednostek) (N = 79)	Placebo (N = 79)	Dysport (500 jednostek) (N = 80)	Dysport (1000 jednostek) (N = 79)
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej napięcia mięśni w skali MAS	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n = 75	-0,7** n = 76	-0,8** n = 76
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów reakcji odpowiedzi na leczenie według PGA	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n = 75	0,5 n = 76	1,0* n = 76
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej napięcia mięśniowego zginacza nadgarstka w skali 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
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej napięcia mięśniowego zginaczy palca w skali 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
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości	-0,3 n = 56	-1,0* n = 61	-1,2** n = 48	-0,3 n = 53	-0,7* n = 58	-0,8* n = 46

wyjściowej napięcia mięśniowego zginaczy stawu łokciowego w skali MAS						
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej napięcia mięśniowego prostowników stawu ramiennego w skali 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) Nie wykonano żadnych badań statystycznych ze względu na niską częstość w grupie badanej i grupie placebo.						

W celu zbadania wpływu leczenia na zaburzenia wykonywania czynności, dokonano ocen w skali DAS (Disability Assessment Scale). Oceny respondentów w skali DAS w zakresie głównego celu leczenia (populacja ITT) przedstawiono poniżej:

Grupa badana	Tydzień 4 % Respondentów	Tydzień 12 % Respondentów
Dysport 500 j.	50,0 n = 80 p = 0,13	41,3 n = 76 p = 0,11
Dysport 1 000 j.	62,0 n = 78 p = 0,0018	55,7 n = 76 p = 0,0004
Placebo	39,2 n = 79	32,9 n = 75

*W skali DAS oceniano następujące domeny: higiena, ułożenie kończyn, ubieranie się i ból.

Obie dawki: 500 j. i 1000 j. doprowadziły do statystycznie istotnej poprawy w zakresie kąta i stopnia spastyczności, ocenianych w skali Tardieu, w 4. tygodniu we wszystkich grupach mięśni (palca, nadgarstka lub zginaczy stawu łokciowego), w porównaniu z grupą placebo. W 12 tygodniu zaobserwowano istotne zmniejszenie stopnia spastyczności we wszystkich grupach mięśni po zastosowaniu dawki 1000 j. w porównaniu z grupą placebo.
Produkt Dysport w dawce 1000 j. znacząco poprawił zakres ruchów aktywnych (ang. AROM, active range of motion) w stopniu o znaczeniu klinicznym w łokciu (+18,3 stopnia), nadgarstku (+35,2 stopnia) oraz mięśniach palców (+11,8 stopnia) w 4 tygodniu, podczas gdy w grupie placebo nie zaobserwowano poprawy. Po zastosowaniu produktu Dysport w dawce 500 j. uzyskano podobne korzystne działanie w zakresie ruchów aktywnych (AROM) mięśni palców.
W grupach badanych otrzymujących produkt Dysport w dawkach 1000 j. i 500 j. zaobserwowano większą, statystycznie istotną poprawę w porównaniu z grupą placebo w 4 i 12 tygodniu.
Badanie kontynuowano metodą otwartej próby. Ponowne leczenie było określane na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta po okresie minimum 12 tygodni. Oprócz dawki 1000 jednostek podawanej w mięśnie kończyny górnej chorzy ze współistniejącą spastycznością ogniskową kończyny dolnej mogli otrzymać dodatkową dawkę 500 jednostek produktu Dysport w mięśnie kończyny dolnej, co stanowi dawkę całkowitą 1500 jednostek w przeliczeniu na jedną sesję terapeutyczną.

Kończyna dolna
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Dysport w leczeniu spastyczności kończyny dolnej poddano ocenie w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 385 pacjentów (255 Dysport i 130 placebo) ze spastycznością kończyny dolnej po udarze lub pourazowym uszkodzeniu mózgu. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena napięcia mięśniowego w stawie skokowym mierzona z

użyciem zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS).

Objętość całkowitą 7,5 ml produktu Dysport 1000 jednostek (n = 125), 1500 jednostek (n = 128) lub placebo (n = 128) rozdzielono między mięsień brzuchaty łydki, mięsień płaszczkowaty oraz co najmniej jeden dodatkowy mięsień kończyny dolnej w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Dawka 1500 jednostek przyczyniła się do statystycznie istotnej poprawy napięcia mięśniowego w stawie skokowym ocenianego wg skali MAS, z kończyną dolną wyprostowaną w stawie kolanowym (ruch angażujący wszystkie zginacze podeszwowe). Obie dawki: 1000 j. i 1500 j. doprowadziły do statystycznie istotnej poprawy w zakresie napięcia mięśniowego w stawie skokowym ocenianego wg skali MAS, z kończyną dolną zgiętą w stawie kolanowym (ruch angażujący wszystkie zginacze podeszwowe z wyjątkiem mięśnia brzuchatego łydki).

Obie dawki: 1000 j. i 1500 j. doprowadziły do statystycznie istotnej poprawy stopnia nasilenia spastyczności w stawie skokowym ocenianego wg skali Tardieu (TS). Leczenie produktem Dysport przyczyniło się również do statystycznie istotnej poprawy stanu klinicznego ocenianego w skali PGA (ang. PGA, Physician Global Assessment).

Po ukończeniu badania z podwójnie ślepą próbą 345 chorych kontynuowało leczenie dawką 1000 j. lub 1500 j. produktu Dysport w przedłużeniu badania, prowadzonym metodą otwartej próby. W badania tym konieczność podania produktu określano na podstawie stanu klinicznego pacjentów. Oprócz dawki 1000 jednostek podawanej w mięśnie kończyny dolnej chorzy ze współistniejącą spastycznością ogniskową kończyny górnej mogli otrzymać dodatkową dawkę 500 jednostek produktu Dysport w mięśnie kończyny górnej, co stanowi dawkę całkowitą 1500 jednostek w przeliczeniu na jedną sesję leczenia. Po kolejnych podaniach produktu obserwowano dalszą poprawę parametrów skuteczności (MAS, PGA i TS), osiągniętą po 4 tygodniach leczenia kończyny dolnej produktem Dysport w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Po pojedynczym podaniu produktu w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby nie zaobserwowano poprawy szybkości chodu. Parametr ten uległ poprawie po kolejnych podaniach produktu.

Stosowanie produktu leczniczego Dysport w leczeniu spastyczności mięśni przywodzicieli stawu biodrowego oceniono w innym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 74 chorych na stwardnienie rozsiane. W tym badaniu chorym podawano placebo lub produkt Dysport w dawce 500 j., 1000 j. lub 1500 j. Dawkę substancji czynnej lub placebo rozdzielono między mięśnie przywodziciele wielkie, mięśnie przywodziciele krótkie i przywodziciele długie obu kończyn dolnych. Dawka 1500 j. produktu Dysport doprowadziła do statystycznie istotnej poprawy odległości między kolanami w porównaniu z placebo.

Spastyczność ogniskowa kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie z podwójnie ślepą próbą z kontrolowanym placebo (Badanie Y-55-52120-141), z udziałem dzieci ze spastycznością spowodowaną porażeniem mózgowym. Do badania włączono 235 pacjentów z dynamiczną stopą końską. Do badania kwalifikowali się pacjenci, którzy otrzymywali już leczenie toksyną botulinową jak i pacjenci wcześniej nie leczeni. Warunkiem włączenia do badania było uzyskanie wyniku 2 lub powyżej w zmodyfikowanej skali Ashwortha (Modified Ashworth Scale, MAS). Pacjentom podawano Dysport w dawce 10 j./kg/kończynę, Dysport w dawce 15 j./kg/kończynę lub placebo. 41% pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Dysport w obie kończyny, co dawało całkowitą dawkę produktu Dysport 20 j./kg lub 30 j./kg. Podstawowym kryterium oceny skuteczności była średnia zmiana punktacji w skali MAS dla mięśnia zginacza podeszwowego w 4. tygodniu w stosunku do punktu początkowego. Drugorzędowe kryterium oceny skuteczności była ocena odpowiedzi na leczenie w skali PGA (Physicians Global Assessment) oraz ocena w skali GAS (Mean Goal Attainment Scaling) w 4. tygodniu. Obserwacja pacjentów była prowadzona co najmniej do 12. tygodnia po zakończeniu leczenia, maksymalnie do 28. tygodnia. Po zakończeniu badania pacjentom zaproponowano kontynuację leczenia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (Study Y-55-52120-147).

Zmiana punktacji w skali MAS od punktu początkowego w tygodniu 4 i 12, PGA i GAS w tygodniu 4 i 12 (populacja ITT)

Wskaźnik	Placebo (N=77)	Dysport	
		10 j./kg/kończynę (N=79)	15 j./kg/kończynę (N=79)
Średnia zmiana LS punktacji w skali MAS dla zginacza podeszwowego stosunku do punktu początkowego			
Tydzień 4	-0,5	-0,9 **	-1,0 **
Tydzień 12	-0,5	-0,8 **	-1,0 **
Średnia zmiana LS punktacji dla odpowiedzi na leczenie w skali PGA [b]			
Tydzień 4	0,7	1,5 ***	1,5 ***
Tydzień 12	0,4	0,8 *	1,0 **
Średnia LS punktacji w skali GAS [a]			
Tydzień 4	46,2	51,5 ***	50,9 **
Tydzień 12	45,9	52,5 ***	50,5 *
* p≤ 0,05; **p≤ 0,003; *** p≤ 0,0006 w porównaniu z placebo; LS=metoda najmniejszych kwadratów [a] Punktacja w skali GAS mierzy postęp w kierunku osiągnięcia celów, które zostały określone w punkcie początkowym z listy 12 kategorii. Pięć najczęściej wybieranych celów to: sposób chodzenia (70,2%), poprawa równowagi (32,3%), mniejsza częstotliwość upadania (31,1%), mniejsza częstotliwość potykania się (19,6%) i lepsza wytrzymałość (17,0%)			

Zaobserwowano poprawę w zakresie spastyczności mięśnia zginacza podeszwowego, ocenionej w skali Tardieu. Stopień spastyczności (Y) poprawił się istotnie w porównaniu z placebo zarówno w grupie otrzymującej Dysport w dawce 10 j./kg/kończynę, jak i 15 j./kg/kończynę w 4. tygodniu i w 12.tygodniu, a kąt zatrzymania ruchu (Xv3) miał wartość istotną w grupie otrzymującej Dysport w dawce 10 j./kg/kończynę w 12. tygodniu oraz zarówno w 4. tygodniu i 12. tygodniu w grupie otrzymującej produkt leczniczy Dysport w dawce 15 j./kg/kończynę.

W obu grupach otrzymujących produkt leczniczy Dysport, w dawce 10 j./kg/kończynę i 15 j./kg/kończynę zaobserwowano istotną poprawę w porównaniu z punktem początkowym w zakresie łącznej punktacji w skali OGS (Observational Gait Scale) w 4. tygodniu w porównaniu z placebo oraz istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na lek w zakresie wstępnego kontaktu stopy z podłożem w skali OGS w 4. i 12 tygodniu.

Rodzice wypełniali kwestionariusz jakości życia, moduł mózgowego porażenia dziecięcego Pediatric Quality of Life Inventory. W 12. tygodniu, w grupach otrzymujących Dysport w dawce 10 j./kg/kończynę i 15 j./kg/kończynę zaobserwowano istotną poprawę w ocenie zmęczenia w stosunku do punktu początkowego w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano innej statystycznie istotnej poprawy w innych skalach.

Po zakończeniu badania 216 pacjentów kontynuowało leczenie w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (Study Y-55-52120-147). Pacjenci mogli otrzymać leczenie na podstawie oceny stanu klinicznego. Iniekcje można było wykonywać w mięśnie dystalne (brzuchaty łydki, płaszczkowaty i piszczelowy tylny) oraz proksymalne (mięśnie kulszowo - goleniowe i mięśnie przywodziciele stawu biodrowego). Dodatkowo dopuszczono iniekcje wielopoziomowe. Skuteczność terapii oceniano na podstawie punktacji w skalach MAS, PGA i GAS przez okres do 1 roku.

Spastyczność ogniskowa kończyn górnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Dysport w leczeniu spastyczności kończyny górnej u dzieci oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu, w którym grupy badane otrzymujące dawki 8 j./kg i 16 j./kg w obrębie wybranej kończyny górnej porównywano z grupą kontrolną otrzymującą niską dawkę wynoszącą

2 j./kg. W badaniu wzięło udział łącznie 212 pacjentów ze spastycznością kończyny górnej wywołaną porażeniem mózgowym. Do badania kwalifikowali się pacjenci, którzy otrzymywali już leczenie toksyną botulinową jak i pacjenci wcześniej nie leczeni. Warunkiem włączenia do badania było uzyskanie wyniku 2 lub powyżej w zmodyfikowanej skali Ashwortha (Modified Ashworth Scale, MAS) w podstawowej docelowej grupie mięśni (PTMG).

Po leczeniu początkowym można było zastosować produkt leczniczy Dysport ponownie maksymalnie 3 razy w planowanych dawkach wynoszących 8 j./kg lub 16 j./kg, chociaż badacz mógł zdecydować o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki (ale nie przekraczając dawki 16 j./kg).

Całkowita dawka produktu leczniczego Dysport została podana domięśniowo do objętych spastycznością mięśni kończyn górnych, w tym do podstawowej docelowej grupy mięśni obejmującej zginacze stawu łokciowego lub zginacze nadgarstka, oraz innych mięśni kończyn górnych zgodnie z lokalizacją objawów chorobowych. Objętość przygotowanego roztworu produktu Dysport nie mogła przekraczać 0,5 ml w jednym miejscu podania. Jednakże dozwolona była iniekcja produktu leczniczego w więcej niż jednym miejscu w mięśniu. Podstawowym kryterium oceny skuteczności była średnia zmiana punktacji w skali MAS dla podstawowej docelowej grupy mięśni (PTMG) w tygodniu 6. od wizyty początkowej. Drugorzędowymi kryteriami oceny skuteczności były średnia punktacja w ramach ogólnej oceny lekarza (PGA) i średnia punktacja w skali osiągnięcia wyniku (GAS) w tygodniu 6.

Średnia zmiana punktacji w skali MAS dla podstawowej docelowej grupy mięśni (PTMG) w tygodniu 6. i 16. w stosunku do wizyty początkowej PGA i GAS w tygodniu 6. i 16. – 1 cykl leczenia (populacja randomizowana)

		Dysport 2 j./kg (N=71)	Dysport 8 j./kg (N=70)	Dysport 16 j./kg (N=71)
MAS dla podstawowej docelowej grupy mięśni (PTMG) Tydzień 6				
Średnia zmiana LS (95% CI)		-1,4 (-1,7; -1,2)	-1,9 (-2,1; -1,6)	-2,2 (-2,4; -2,0)
Różnica vs 2 j./kg (95% CI) wartość p			-0,4 (-0,8; -0,1) 0,0093	-0,8 (-1,1; -0,5) <0,0001
Tydzień 16				
Średnia zmiana LS (95% CI))		-0,9 (-1,2; -0,7)	-1,3 (-1,5; -1,0)	-1,5 (-1,7; -1,2)
Różnica vs 2 j./kg (95% CI) wartość p			-0,3 (-0,7; 0,0) 0,0573	-0,8 (-1,1; -0,5) 0,0008
Odpowiedzi w skali MAS, Tydzień 6				
≥ 1 stopień poprawy				
Liczba pacjentów (%)		56 (78,9)	61 (87,1)	66 (93,0)
Iloraz szans vs 2 j/kg (95% CI)			1,7 (0,7; 4,2)	4,6 (1,4; 15,4)
wartość p			0,2801	0,0132
≥ 2 stopnie poprawy, n (%)				
Liczba pacjentów (%)		32 (45,1)	47 (67,1)	55 (77,5)
Iloraz szans vs 2 j/kg (95% CI)			2,4 (1,2; 4,8)	4,3 (2,0; 9,0)
wartość p			0,0129	0,0001
≥ 3-stopnie poprawy, n (%)				
Liczba pacjentów (%)		14 (19,7)	25 (35,7)	35 (49,3)
Iloraz szans vs 2 j./kg (95% CI)			2,3 (1,1; 5,1)	4,2 (1,9; 9,0)
wartość p			0,0326	0,0003
Skala PGA Tydzień 6				
Średnia zmiana LS (95% CI)		1,6 (1,4; 1,9)	2,0 (1,7; 2,2)	2,0 (1,7; 2,2)
Różnica vs 2 j./kg (95% CI)			0,3 (0,0; 0,7)	0,3 (0,0; 0,7)
wartość p			0,0445	0,0447
Tydzień 16				
Średnia zmiana LS (95% CI)		1,6 (1,3; 1,8)	1,5 (1,3; 1,8)	1,7 (1,5; 2,0)

Różnica vs 2 j./kg (95% CI) wartość p			-0,1 (-0,4; 0,3) 0,7797	0,2 (-0,2; 0,5) 0,3880
Skala GAS [a] Tydzień 6 Średnia zmiana LS (95% CI) Różnica vs 2 j./kg (95% CI) Średnia zmiana LS (95% CI) Tydzień 16 Średnia zmiana LS (95% CI) Różnica vs 2 j./kg (95% CI) wartość p		51,2 (48,8; 53,6) 53,3 (50,6; 56,1)	51,4 (48,9; 53,8) 0,2 (-3,2; 3,5) 0,9255 52,8 (50,1; 55,6) -0,5 (-4,3; 3,3) 0,7862	52,3 (49,8; 54,7) 1,1 (-2,2; 4,4) 0,5150 54,6 (51,8; 57,4) 1,3 (-2,5; 5,0) 0,5039
	PTMG - podstawowa docelowa grupa mięśni (zginacz stawu łokciowego lub zginacz nadgarstka) LS=metoda najmniejszych kwadratów, MAS - zmodyfikowana skala Ashwortha (ang. *Modified Ashworth Scale*, MAS), skala osiągnięcia wyniku (GAS - Mean Goal Attainment Scaling) [a] Cztery najczęściej wybierane główne cele to: dosięgnięcie, złapanie i uwolnienie, użycie kończyny w celu stabilizacji i zaangażowanie dotkniętego spastycznością ramienia w codzienne czynności			

Zaobserwowano poprawę w spastyczności w podstawowej docelowej grupie mięśni zginaczy stawu łokciowego i zginaczy nadgarstka z podstawowej docelowej grupy mięśni, ocenianej w skali Tardieu. W przypadku zginaczy stawu łokciowego kąt zatrzymania ruchu (Xv3) uległ istotnej poprawie po zastosowaniu produktu leczniczego Dysport w dawce 8 j./kg i 16 j./kg w 6. i 16. tygodniu w porównaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Dysport w dawce 2 j./kg. Stopień spastyczności (Y) był statystycznie istotny w przypadku zastosowania produktu leczniczego Dysport w dawce 16 j./kg w tygodniach 6. i 16., ale nie w przypadku zastosowania produktu leczniczego Dysport w dawce 8 j./kg.
W przypadku zginaczy nadgarstka produkt leczniczy Dysport w dawce 16 j./kg istotnie poprawił kąt zatrzymania ruchu (Xv3) i stopień spastyczności (Y) w 6. tygodniu, ale nie w tygodniu 16. Produkt leczniczy Dysport w dawce 8 j./kg nie wykazywał statystycznie istotnego działania w porównaniu z produktem leczniczym Dysport w dawce 2 j./kg.

Wyniki związane z podstawowymi i drugorzędowymi kryteriami oceny skuteczności były dodatkowo poparte pozytywnymi wynikami uzyskanymi w kwestionariuszu dotyczącym jakości życia, moduł mózgowego porażenia dziecięcego Paediatric Quality of Life Inventory.

W pierwszym cyklu leczenia większość pacjentów leczonych produktem leczniczym Dysport była ponownie leczona do tygodnia 28. (62,3% w grupie otrzymującej Dysport w dawce 8 j./kg i 61,4% w grupie otrzymującej Dysport w dawce 16 j./kg), chociaż ponad 24% pacjentów nie wymagało ponownego zabiegu do tygodnia 34.

Przeprowadzono też inne wieloośrodkowe badanie z podwójną ślepą próbą, pod kontrolą placebo (A-94-52120-094), w którym poddano leczeniu 61 dzieci w wieku od 2 do 10 lat z porażeniem mózgowym, ze spastycznością mięśni przywodzicieli stawu biodrowego. Dysport w dawce 30 j./kg (15 j./kg/kończynę) lub placebo podawano w mięśnie przywodziciele stawu biodrowego oraz mięsień półbłoniasty, mięsień półścięgnisty obu kończyn dolnych.

Istotną poprawę w porównaniu z placebo zaobserwowano w 4. tygodniu dla pierwszorzędowych punktów końcowych biernego zakresu ruchu w stawie biodrowym (średnia zmiana w stosunku do punktu początkowego o 4,8 stopni wobec 0,5 stopnia; p=0,04) oraz dystans między kłykciami przyśrodkowymi kończyn dolnych przy szybkim rozciąganiu (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej 6,4 stopni wobec 1,9 stopni, p<0,001). Istotną statystycznie poprawę w ocenie napięcia mięśniowego wyrażoną w skali MAS zaobserwowano dla mięśni przywodzicieli stawu biodrowego oraz mięśni półścięgnistego i półbłoniastego.

Nietrzymanie moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza

Przeprowadzono dwa główne, wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby oraz grupy kontrolnej otrzymującej placebo z udziałem pacjentów z nietrzymaniem moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza. U wszystkich pacjentów stosowane było cewnikowanie w celu regularnego opróżnienia pęcherza moczowego oraz niewłaściwe leczenie terapiami doustnymi; pacjenci nie byli wcześniej leczeni toksyną botulinową lub nie otrzymywali wcześniej leczenia do mięśnia wypieracza. W obu badaniach łącznie 485 pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego (N = 341) lub pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (N = 144) przydzielono losowo do grupy otrzymującej produkt leczniczy Dysport w dawce 600 j. (N = 162), Dysport w dawce 800 j. (N = 161) lub placebo (N = 162). Leczenie podawano przy zastosowaniu cystoskopu w postaci 30 równomiernie rozmieszczonych iniekcji do mięśnia wypieracza, z ominięciem trójkąta pęcherza. Profilaktyczne podawanie antybiotyków rozpoczynano co najmniej 3 dni przed podaniem produktu leczniczego Dysport i kontynuowano przez co najmniej 3 dni po podaniu produktu leczniczego Dysport. Po początkowym leczeniu pacjenci mogli otrzymywać dalsze leczenie produktem leczniczym Dysport w dawce 600 j. lub produktem leczniczym Dysport w dawce 800 j. w przypadku spełnienia kryteriów ponownego leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana tygodniowej liczby epizodów nietrzymania moczu w okresie od początku badania do 6. tygodnia badania. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: odsetek pacjentów w 6. tygodniu bez epizodów nietrzymania moczu (zmniejszenie o 100%), zmiana od punktu początkowego do 6. tygodnia w zakresie objętości w przeliczeniu na opróżniony pęcherz, zakres parametrów urodynamicznych (cystometria wypełniająca), kwestionariusz jakości życia nietrzymania moczu (I-QOL; obejmuje zachowania ograniczające unikanie, wpływ psychospołeczny i zakłopotanie społeczne) oraz ogólne wrażenie odpowiedzi na leczenie.
Wyniki zbiorczych badań o zasadniczym znaczeniu przedstawiono w poniższej tabeli:

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniach o zasadniczym znaczeniu (populacja randomizowana)

	Placebo (N = 162)	Dysport 600 j. (N = 162)	Dysport 800 j. (N = 161)
Epizody nietrzymania moczu w tygodniu			
Tydzień 2.			
Średnia zmiana obliczona MNK (SE)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Różnica w por. z placebo (95% CI)		-8,6 (-12,2, -4,9)	-10,6 (-14,3, -7,0)
Wartość p		< 0,0001	< 0,0001
Tydzień 6.			
Średnia zmiana obliczona MNK (SE)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Różnica w por. z placebo (95% CI)		-10,0 (-13,5, -6,5)	-10,9 (-14,4, -7,4)
Wartość p		< 0,0001	< 0,0001
Tydzień 12.			
Średnia zmiana obliczona MNK (SE)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Różnica w por. z placebo (95% CI)		-11,3 (-15,2, -7,3)	-13,6 (-17,6, -9,7)
Wartość p		< 0,0001	< 0,0001
Brak epizodów nietrzymania moczu, tydzień 6. [a]			
Odsetek pacjentów	2,9%	36,1%	28,8%
Iloraz szans w por. z placebo (95% CI)		18,9 (6,9, 51,9)	15,5 (5,6, 42,9)
Wartość p		< 0,0001	< 0,0001
Maksymalna pojemność cystometryczna (ml), tydzień 6. [b]			
Średnia zmiana obliczona MNK (SE)	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6)	175,8 (13,7)
Różnica w por. z placebo (95% CI)		168,5 (132,4, 204,7)	179,8 (143,5, 216,1)
Wartość p		< 0,0001	< 0,0001
Brak mimowolnych skurczów wypieracza, tydzień 6. [b]			

Odsetek pacjentów Iloraz szans w por. z placebo (95% CI) Wartość p	6,6%	44,0% 11,9 (5,3, 26,6) < 0,0001	55,0% 18,6 (8,3, 41,7) < 0,0001
Objętość podczas pierwszego mimowolnego skurczu wypieracza (ml), tydzień 6. [b] Średnia zmiana obliczona MNK (SE) Różnica w por. z placebo (95% CI) Wartość p	12,3 (14,7)	166,4 (14,4) 154,1 (116,0, 192,1) < 0,0001	191,2 (14,6) 178,9 (140,4, 217,5) < 0,0001
Maksymalne ciśnienie wypieracza przy wypełnionym pęcherzu (cmH_2O), tydzień 6. [b] Średnia zmiana obliczona MNK (SE) Różnica w por. z placebo (95% CI) Wartość 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
Całkowity wynik I-QOL [c], tydzień 6. Średnia zmiana obliczona MNK (SE) Różnica w por. z placebo (95% CI) Wartość 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 = jakość życia pacjenta z nietrzymaniem moczu; MNK = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy (ang. standard error)
[a] Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby epizodów nietrzymania moczu o co najmniej 75% względem punktu początkowego w 6. tygodniu badania, wynosił odpowiednio 62,5% i 57,6% w grupach otrzymujących produkt leczniczy Dysport w dawce 600 j. i produkt leczniczy Dysport w dawce 800 j. w porównaniu z 15,0% w grupie otrzymującej placebo. Odsetki pacjentów, u których uzyskano redukcję o co najmniej 50%, wynosiły odpowiednio 73,6% i 67,6% w porównaniu z 34,3%.
[b] Na podstawie danych z populacji pacjentów poddanych badaniu urodynamicznemu (N = 447), ponieważ w ramach badania nie przeprowadzono badań urodynamicznych u wszystkich pacjentów: N = 148 (placebo), N = 153 (Dysport w dawce 600 jednostek), N = 146 (Dysport w dawce 800)
[c] Skala całkowitego wyniku I-QOL mieści się w zakresie od 0 (maksymalne nasilenie problemów) do 100 (brak problemów). Minimalna istotna różnica w całkowitym wyniku I-QOL zgłaszana w populacji pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynosi 11 punktów. Istotną poprawę w porównaniu z placebo zaobserwowano również dla każdego wyniku w poszczególnych domenach (zachowanie ograniczające unikanie, wpływ psychospołeczny i zakłopotanie społeczne).

Istotną poprawę w porównaniu z placebo w zakresie zmiany względem punktu początkowego zaobserwowano również w dwóch grupach otrzymujących produkt leczniczy Dysport pod względem objętości w przeliczeniu na opróżniony pęcherz oraz parametru urodynamicznego podatności ścian pęcherza. Oprócz jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu, ocenianej za pomocą kwestionariusza I-QOL, ogólne wrażenie odpowiedzi na leczenie, mierzone z zastosowaniem 7-punktowej skali oceny (od „znacznie lepiej” do „znacznie gorzej”) wykazało istotnie lepszą odpowiedź po leczeniu produktem leczniczym Dysport w porównaniu z placebo.

W przypadku wszystkich punktów końcowych w ocenie skuteczności u pacjentów wystąpiła spójna odpowiedź podczas ponownego leczenia produktem leczniczym Dysport; 426, 217 i 76 pacjentów otrzymało odpowiednio 1, 2 oraz 3 podania produktu leczniczego Dysport. Średnie zmniejszenie tygodniowej liczby epizodów nietrzymania moczu w tygodniu 6. w trakcie cykli podawania produktu leczniczego Dysport wynosiło od -21,2 do -22,3 w przypadku otrzymywania produktu leczniczego Dysport w dawce 600 jednostek oraz od -21,3 do -23,7 w przypadku otrzymywania produktu leczniczego Dysport w dawce 800 jednostek.

Mediana czasu do ponownego leczenia wynosiła 39–47 tygodni po pierwszym podaniu produktu leczniczego Dysport, chociaż ponad 40% pacjentów nie było ponownie leczonych w ciągu 48 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzenie badań farmakokinetycznych toksyny botulinowej na zwierzętach sprawia pewne trudności ze względu na silne działanie bardzo małej dawki, dużą masę cząsteczkową związku oraz trudności wyznakowania toksyny tak aby otrzymana radioaktywność wykazywała jej swoiste działanie. W badaniach z użyciem toksyny znakowanej I^{125} wykazano, że jej wiązanie się z receptorami jest wysoce swoiste, ulega wysyceniu a duże zagęszczenie receptorów dla toksyny jest czynnikiem decydującym o jej dużej sile działania.

W badaniach przeprowadzonych na małpach, w których oceniano dawkę i czas działania toksyny stwierdzono, że przy niskich dawkach toksyny początek działania był opóźniony i występował po 2-3 dniach, a najsilniejszy wynik działania obserwowano po 5-6 dniach po wstrzyknięciu.

Czas działania toksyny, mierzony zaburzeniami w równym ustawieniu oczu oraz występowaniem porażenia mięśni, wynosił od 2 tygodni do 8 miesięcy. To samo stwierdza się u człowieka i łączy się z procesami wiązania się toksyny z miejscem jej działania, internalizacją i zmianami w płytce nerwowo-mięśniowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podanie domięśniowe (mięśnie prążkowane)
W badaniach toksyczności przewlekłej, przeprowadzonych na szczurach przy dawce do 12 j./zwierzę, nie zaobserwowano toksyczności ogólnoustrojowej. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję na ciężarnych samicach szczurów i królików otrzymujących codzienne iniekcje domięśniowe kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A, w dawce wynoszącej odpowiednio 79 jednostek/kg szczura oraz 42 jednostki/kg królika nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek/płód. Po zastosowaniu większych dawek u samic obu gatunków zwierząt, obserwowano występowanie silnych działań toksycznych w postaci poronienia. Po zastosowaniu kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A u szczurów i królików nie wykazano działania teratogennego i nie obserwowano wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy u miotu F1 szczurów. Obniżona płodność samców i samic szczurów, wynikała z utrudnionego łączenia się w pary, spowodowanego porażeniem mięśni po podaniu dużych dawek.
W badaniach toksyczności u młodocianych, przeprowadzonych na szczurach, którym podawano produkt co tydzień, począwszy od wieku odstawienia w 21. dniu po urodzeniu do wieku 13 tygodni, czyli porównywalnego z wiekiem 2 lat u dzieci, do stanu młodej dorosłości (11 podań w ciągu 10 tygodni, do łącznej dawki 33 j./kg), nie wykazano niepożądanego działania na wzrost po urodzeniu (łącznie z oceną kręgosłupa) oraz na rozwój reprodukcyjny, neurologiczny i neurobehawioralny.
W badaniach przedklinicznych oceniających wpływ produktu na młodzieńczą zdolność rozrodczą i po podaniu wielokrotnym ograniczono się do oceny zmian w mięśniach zależnych od mechanizmu działania kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A.
Nie zaobserwowano podrażnienia oczu po podaniu kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A do worka spojówkowego oka królików.

Podanie do mięśnia wypieracza
W badaniach toksyczności po podaniu pojedynczej dawki u szczurów i małp nie stwierdzono żadnych działań związanych z toksyną *Clostridium botulinum* typu A w pęcherzu moczowym w przypadku żadnej z badanych dawek. Przy dawkach większych niż NOAEL na poziomie 67 j./kg mc. u szczurów i 40 j./kg mc. u małp odnotowano zmniejszenie masy ciała, zmniejszoną aktywność i objawy niewydolności oddechowej u obu gatunków. Objawy te wskazują na toksyczność ogólnoustrojową, którą obserwowano również w badaniach nieklinicznych przeprowadzonych w celu oceny bezpieczeństwa stosowania toksyny *Clostridium botulinum* typu A w mięśniach prążkowanych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Roztwór albuminy ludzkiej

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Dysport nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 4.2. Nie przeprowadzono badań niezgodności z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 4.2.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Produkt po rekonstytucji wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w lodówce (2°C – 8°C).
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po rekonstytucji. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, osoba podająca produkt odpowiada za czas oraz warunki przechowywania, które nie powinny przekraczać 24 godzin w lodówce (2°C – 8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nieotwarte fiolki produktu leczniczego Dysport można zużyć po jednorazowym wystawieniu na działanie temperatury do 25°C przez okres do 72 godzin. Po upływie tego czasu nieotwarte fiolki należy przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) do końca okresu ważności.

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 1 lub 2 fiolki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Dysport powinien być stosowany przez odpowiednio przeszkolonych lekarzy.
Nieosłonięty środek korka gumowego należy przetrzeć alkoholem bezpośrednio przed przekłuciem igłą. Stosować sterylne igły o rozmiarze 23 lub 25.
Poniższa instrukcja przedstawia sposób przygotowania produktu Dysport do wstrzyknięcia. Podane objętości rozpuszczalnika pozwalają na uzyskanie stężeń przeznaczonych do stosowania w określonym wskazaniu, z wyjątkiem wskazania dotyczącego nietrzymania moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza, dla których istnieją szczegółowe instrukcje (patrz poniżej).

Uzyskana dawka w jednostkach w ml	Objętość rozpuszczalnika* dodawana do fiolki 300 j.	Objętość rozpuszczalnika* dodawana do fiolki 500 j.
500 jednostek	0,6 ml	1 ml
200 jednostek	1,5 ml	2,5 ml
100 jednostek	3 ml	5 ml

* 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań bez konserwantów

U dzieci, gdzie dawkę ustala się na podstawie liczby jednostek na kilogram masy ciała, może być konieczne dalsze rozcieńczenie w celu uzyskania właściwej objętości roztworu do iniekcji.

Instrukcja przygotowania roztworu we wskazaniu nietrzymanie moczu z powodu neurogennej nadreaktywności wypieracza:

Celem jest uzyskanie wymaganej objętości 15 ml produktu leczniczego Dysport do wstrzykiwań po rekonstytucji, równo rozdzielonej na dwie strzykawki o objętości 10 ml zawierające po 7,5 ml produktu po rekonstytucji, w każdej w tym samym stężeniu.
Po rekonstytucji w strzykawce, produkt należy zużyć natychmiast.

Instrukcja przygotowania roztworu z użyciem fiolek 500 j.

- **Dla dawki 600 j.:** każdą z 2 fiolek zawierających po 500 jednostek należy poddać rekonstytucji, używając 2,5 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań bez konserwantów na każdą fiolkę. Do pierwszej strzykawki o objętości 10 ml pobrać 1,5 ml z pierwszej fiolki i do drugiej strzykawki o objętości 10 ml pobrać 1,5 ml z drugiej fiolki. Zakończyć rekonstytucję, pobierając do każdej strzykawki po 6 ml 9 mg/ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) bez konserwantów i delikatnie wymieszać.
W ten sposób uzyskuje się ogółem 600 j. produktu leczniczego Dysport po rekonstytucji, w dwóch strzykawkach o objętości 10 ml, zawierających po 7,5 ml roztworu.

- **Dla dawki 800 j.:** każdą z 2 fiolek zawierających po 500 jednostek należy poddać rekonstytucji, używając 2,5 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań bez konserwantów na każdą fiolkę. Do pierwszej strzykawki o objętości 10 ml pobrać 2 ml z pierwszej fiolki i do drugiej strzykawki o objętości 10 ml pobrać 2 ml z drugiej fiolki. Zakończyć rekonstytucję, pobierając do każdej strzykawki po 5,5 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) bez konserwantów i delikatnie wymieszać.
W ten sposób uzyskuje się ogółem 800 j. produktu leczniczego Dysport po rekonstytucji w dwóch strzykawkach o objętości 10 ml zawierających po 7,5 ml roztworu.

Instrukcja przygotowania roztworu z użyciem fiolek 300 j.

- **Dla dawki 600 j.:** każdą z 2 fiolek zawierających po 300 jednostek należy poddać rekonstytucji, używając 1,5 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań bez konserwantów na każdą fiolkę. Do pierwszej strzykawki o objętości 10 ml pobrać pełne 1,5 ml z pierwszej fiolki i do drugiej strzykawki o objętości 10 ml pobrać pełne 1,5 ml z drugiej fiolki. Zakończyć rekonstytucję, pobierając do każdej strzykawki po 6,0 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) bez konserwantów i delikatnie wymieszać. W ten sposób uzyskuje się ogółem 600 j. produktu leczniczego Dysport po rekonstytucji w dwóch strzykawkach o objętości 10 ml zawierających po 7,5 ml roztworu.

- **Dla dawki 800 j.:** każdą z 3 fiolek zawierających po 300 jednostek należy poddać rekonstytucji, używając 1,5 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań bez konserwantów na każdą fiolkę. Do pierwszej strzykawki o objętości 10 ml pobrać pełne 1,5 ml z pierwszej fiolki i 0,5 ml z drugiej fiolki. Do drugiej strzykawki o objętości 10 ml pobrać 0,5 ml z drugiej fiolki i pełne 1,5 ml z trzeciej fiolki. Zakończyć rekonstytucję, pobierając do każdej strzykawki po 5,5 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) bez konserwantów i delikatnie wymieszać.
W ten sposób uzyskuje się ogółem 800 j. produktu leczniczego Dysport po rekonstytucji w dwóch strzykawkach o objętości 10 ml zawierających po 7,5 ml roztworu.

Instrukcja przygotowania roztworu przy stosowaniu kombinacji fiolek 500 j. i 300 j. (dotyczy wyłącznie dawki 800 j.)

- **Dla dawki 800 j.:** fiolkę zawierającą 500 jednostek należy poddać rekonstytucji, używając 2,5 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań bez konserwantów; fiolkę zawierającą 300 jednostek należy poddać rekonstytucji, używając 1,5 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań bez konserwantów. Do pierwszej strzykawki o objętości 10 ml pobrać 2 ml z fiolki zawierającej 500 jednostek. Do drugiej strzykawki o objętości 10 ml pobrać pozostałe 0,5 ml z fiolki zawierającej 500 jednostek i pełne 1,5 ml z fiolki zawierającej 300 jednostek. Zakończyć rekonstytucję, pobierając do każdej strzykawki po 5,5 ml roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) bez

konserwantów i delikatnie wymieszać. W ten sposób uzyskuje się ogółem 800 j. produktu leczniczego Dysport po rekonstytucji w dwóch strzykawkach o objętości 10 ml zawierających po 7,5 ml roztworu.

Toksyna botulinowa jest bardzo wrażliwa na ciepło i niektóre substancje chemiczne.
Rozsypany produkt liofilizowany należy zebrać:

- za pomocą materiału chłonnego nasączonego roztworem podchlorynu sodu (wybielacza).

Rozpuszczony produkt należy wytrzeć:

- za pomocą suchego chłonnego materiału.

Zanieczyszczone powierzchnie należy wyczyścić za pomocą materiału chłonnego nasączonego roztworem podchlorynu sodu (wybielacza), a następnie osuszyć.
W przypadku stłuczenia fiolki postępować zgodnie z zaleceniami powyżej. Ostrożnie zebrać kawałki szkła i zetrzeć produkt, uważając przy tym, aby nie skaleczyć skóry.
Jeśli dojdzie do zetknięcia produktu ze skórą, należy przemyć skażone miejsce roztworem podchlorynu sodu (wybielacza), a następnie spłukać dużą ilością wody.
Jeśli dojdzie do zetknięcia produktu z oczami, należy przepłukać je dużą ilością wody lub odpowiedniego roztworu do przemywania oczu.
Jeśli dojdzie do urazu osoby pracującej z produktem (skaleczenie lub wstrzyknięcie sobie produktu), należy postępować zgodnie z zaleceniami powyżej i zastosować odpowiednie postępowanie lecznicze w zależności od wstrzykniętej dawki.

Zalecenia dotyczące usuwania materiałów skażonych
Igły, strzykawki i fiolki bez ich opróżniania należy umieścić w odpowiednich pojemnikach przeznaczonych do spalenia.
Materiały skażone (tkanina chłonna, rękawice, pozostałości ampułek) należy umieścić w worku odpornym na przebicie do utylizacji przez spalenie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IPSEN PHARMA
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dysport 300 j. – 21303
Dysport 500 j. – R/7292

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Dysport 300 j.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2013
Data przedłużenia pozwolenia: 31.07.2018

Dysport 500j.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.1997
Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:

03.08.2026 r.