

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dysport 500 U injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Clostridium botulinum A-tyyppin toksiini-hemagglutiniini-kompleksi 500 U*

*Koska kansainvälistä viitearvoa ei ole, määrä ilmoitetaan käyttäen valmistajan omaa viitearvoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
Valkoinen kylmäkuivattu liuotettava jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yläraajojen fokaalisen spastisuuden oireenmukainen hoito aikuisilla.
Nilkkanivelen fokaalisen spastisuuden oireenmukainen hoito aikuisilla aivohalvauksen tai tapaturmaisen aivovaurion jälkeen.
2-vuotiaiden tai sitä vanhempien liikkumaan pystyvien CP-lasten spastisuudesta johtuvat alaraajojen toiminnalliset epämuodostumat.
Yläraajojen fokaalisen spastisuuden oireenmukainen hoito 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla CP-lapsilla.
Spastinen tortikollis aikuisilla.
Blefarospasmi aikuisilla.
Hemifasiaalispasmi aikuisilla.
Primaarisen vakavan paikallishoidoille reagoimattoman kainaloiden liikkahikoilun oireenmukainen hoito.

Huomaa:

Ennen Dysport-hoidon aloitusta potilaalle on kerrottava muista hoitovaihtoehdoista (lääkehoito, leikkaushoito) ja siitä, että kaikki potilaat eivät saa vastetta Dysport-hoitoon. On myös mahdollista, että oireet lievittyvät vain osittain.

4.2 Annostus ja antotapa

Dysportin yksiköt ovat valmistekohtaisia, eikä niitä voi soveltaa muihin botuliinitoksiinia sisältäviin valmisteisiin.

Dysportia saavat antaa vain asianmukaisen koulutuksen saaneet lääkärit.

Laimennusohjeet koskevat nimenomaan 500 yksikön injektiopulloa. Näillä tilavuuksilla saadaan pitoisuudet, jotka soveltuvat käytettäviksi kuhunkin käyttöaiheeseen.

Annos yksikköä/ml	Laimenninta*/ 500 yksikön injektiopullo
500	1 ml
200	2,5 ml
100	5 ml

*Säilöntäaineeton 0,9 % natriumkloridi-injektioneste

CP-lasten spastisuutta hoidettaessa annostus määritetään yksikköinä painokiloa kohti, joten liuosta on mahdollisesti laimennettava edelleen lopullisen injektiovolyymin saavuttamiseksi.

Kumikorkin paljastunut keskiosa puhdistetaan alkoholilla juuri ennen kuin kalvo lävistetään neulalla. Steriiliä 23 tai 25 G neulaa tulee käyttää.

Fokaalisen spastisuuden oireenmukainen hoito aikuisilla

Yläraajat

Annostus

Enimmäisannos kullakin hoitokerralla ei saa ylittää 1000:ta yksikköä annettaessa injektio käsivarren lihaksiin tai 1500:aa yksikköä annettaessa injektio myös olkapään lihaksiin.

Aloitus- ja jatkohoitokertojen annostus tulee sovittaa yksilöllisesti perustuen kohdelihasten kokoon, lukumäärään ja sijaintiin, spastisuuden vaikeusasteeseen, paikalliseen lihasheikkouteen, potilaan aiempaan hoitovasteeseen ja/tai mahdollisiin aiempiin botuliinitoksiini-tyyppi A-hemagglutiniinikompleksin aiheuttamiin haittavaikutuksiin. Kliinisissä tutkimuksissa annokset 500 yksikköä, 1000 yksikköä ja 1500 yksikköä jaettiin eri lihaksiin alla olevan taulukon mukaisesti. Jos injektioita annetaan muiden yläraajan lihasten lisäksi myös olkapään lihaksiin, voidaan käyttää yli 1000 yksikön annoksia ja enintään 1500 yksikön kokonaisannoksia kullakin hoitokerralla lääkärin harkinnan mukaan riippuen aiemmilla hoitokerroilla saadusta teho- ja turvallisuusvasteesta. Suositeltu kokonaisannos valittuihin olkapäälihaksiin on enintään 500 yksikköä.

Yhteen injektiokohtaan saa antaa enintään 1 ml liuosta. 1500 yksikön aloitusannosta ja yli 1500 yksikön Dysport-annoksia ei ole tutkittu yläraajojen spastisuuden hoidossa aikuisilla.

Lihás, johon injektio annetaan	Suosittelu DYSPORT-annos (yksikköä)
Flexor carpi radialis (FCR)	100–200
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100–200
Flexor digitorum profundus (FDP)	100–200
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100–200
Flexor Pollicis Longus	100–200
Adductor Pollicis	25–50
Brachialis	200–400
Brachioradialis	100–200

Biceps Brachii (BB)	200–400
Pronator Teres	100–200
Triceps Brachii (long head)	150–300
Pectoralis Major	150–300
Subscapularis	150–300
Latissimus Dorsi	150–300

Vaikka todellinen injektiokohdan sijainti voidaan määrittää palpaatiolla, injektiota ohjaavan tekniikan, kuten elektromyografian, sähköstimulaation tai ultraäänen käyttöä suositellaan injektiokohdan paikallistamiseen.

Dysport-hoito toistetaan, kun aiemman injektion teho heikkenee, mutta ei ennen kuin 12 viikon kuluttua aiemmasta injektiosta. Suurin osa klinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista sai jatkohoitoa viikoilla 12–16; eräillä potilailla vaste kesti kuitenkin pitempään, ts. 20 viikkoa. Lihasten spastisuuden aste ja tyyppi uuden injektion ajankohtana voi vaatia Dysport-annoksen ja kohdelihasten muuttamista. Kliinistä paranemista voidaan odottaa viikon kuluessa Dysport-annoksesta.

Alaraajat

Annostus

Yhdellä hoitokerralla lihaksiin voidaan antaa enintään 1500 yksikön annos. Aloitus- ja jatkohoitokertojen tarkka annostus tulee sovittaa yksilöllisesti perustuen kohdelihasten kokoon ja lukumäärään sekä spastisuuden vaikeusasteeseen. Paikallinen lihasheikkous ja potilaan aiempi hoitovaste on myös otettava huomioon. Kokonaisannos ei saa ylittää 1500 yksikköä. Yhteen injektiokohtaan saa antaa enintään 1 ml liuosta.

Lihäs	Suosittelut DYSPOORT-annos (yksikköä)	Injektiokohtien lukumäärä lihasta kohden
Distaalinen		
Leveä kantalihas (soleus)	300–550	2–4
Kaksoiskantalihas (gastrocnemius)		
Sisempi pää	100–450	1–3
Ulompi pää	100–450	1–3
Takimmainen säärihihas (tibialis posterior)	100–250	1–3
Flexor digitorum longus	50–200	1–2
Flexor digitorum brevis	50–200	1–2
Flexor hallucis longus	50–200	1–2
Flexor hallucis brevis	50–100	1–2

Lihasten spastisuuden aste ja tyyppi uuden injektion ajankohtana voi vaatia Dysport-annoksen ja kohdelihasten muuttamista.

Vaikka todellinen injektiokohdan sijainti voidaan määrittää palpaatiolla, injektiota ohjaavan tekniikan, kuten elektromyografian, sähköstimulaation tai ultraäänen käyttöä suositellaan injektiokohdan tarkkaan paikallistamiseen.

Dysport-hoito toistetaan 12–16 viikon välein tai tarvittaessa pidemmin välein kliinisten oireiden palautumisen mukaan, mutta ei ennen kuin 12 viikon kuluttua aiemmasta injektioista.

Ylä- ja alaraajat

Jos samalla hoitokerralla on annettava hoitoa sekä ylä- että alaraajoihin, kuhunkin raajaan injisoitava Dysport-annos on sovitettava yksilöllisesti eikä kokonaisannosta 1500 yksikköä saa ylittää.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat): Kliinisessä käytössä ei ole havaittu eroja vasteessa iäkkäiden ja nuorempien aikuispotilaiden välillä.

Antotapa

Hoidettaessa ylä- ja alaraajojen fokaalista spastisuutta aikuisilla Dysport liuotetaan natriumkloridi-injektio-liuokseen (0,9 %) niin, että saadaan liuos, joka sisältää Dysportia joko 100 yksikköä, 200 yksikköä tai 500 yksikköä millilitrassa. Dysport annetaan lihaksensisäisenä injektiona yllämainittuihin lihaksiin.

Fokaalinen spastisuus 2-vuotiailla tai sitä vanhemmilla lapsilla

Liikkumaan pystyvien CP-lasten spastisuudesta johtuvat alaraajojen toiminnalliset epämuodostumat

Annostus

Aloitus- ja jatkohoitokertojen annostus tulee sovittaa yksilöllisesti perustuen kohdelihasten kokoon, lukumäärään ja sijaintiin, spastisuuden vaikeusasteeseen, paikalliseen lihasheikkouteen, potilaan aiempaan hoitovasteeseen ja/tai mahdollisiin aiempiin botuliinitoksiinin aiheuttamiin haittavaikutuksiin.

Dysport-valmisteen kokonaisannos saa kullakin hoitokerralla olla enintään 15 yksikköä/kg hoidettaessa yhtä alaraajaa tai 30 yksikköä/kg hoidettaessa molempia alaraajoja. Lisäksi Dysport-valmisteen kokonaisannos kullakin hoitokerralla saa olla korkeintaan 1000 yksikköä tai 30 yksikköä/kg sen mukaan, kumpi annos on pienempi. Annettava kokonaisannos jaetaan alaraajan/alaraajojen hoidettavien spastisten lihasten kesken. Jos mahdollista, yhteen lihakseen annettava annos jaetaan useampiin, eri kohtiin annettaviin injektioihin. Yhteen injektiokohtaan saa antaa korkeintaan 0,5 ml Dysport-valmistettä. Katso suositeltu annostus seuraavasta taulukosta.

Lihäs	Suosittelut annosväli lihasta kohden / alaraaja (yksikköä/painokilo)	Injektiokohtien lukumäärä lihasta kohden
Distaalinen		
Kaksoiskantalihas (gastrocnemius)	5–15 U/kg	Enintään 4
Leveä kantalihas (soleus)	4–6 U/kg	Enintään 2
Takimmainen säärilihas (tibialis posterior)	3–5 U/kg	enintään 2
Kokonaisannos	Enintään 15 U/kg/alaraaja	

Vaikka todellinen injektiokohdan sijainti voidaan määrittää palpaatiolla, injektiota ohjaavan tekniikan, kuten elektromyografian, sähköstimulaation tai ultraäänen käyttöä suositellaan injektiokohdan paikallistamiseen.

Dysport-hoito toistetaan, kun aiemman injektion teho heikkenee, mutta ei ennen kuin 12 viikon kuluttua aiemmasta injektiosta. Suurin osa klinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista sai jatkohoitoa viikoilla 16–22; eräillä potilailla vaste kesti kuitenkin pitempään, ts. 28 viikkoa. Lihasten spastisuuden aste ja tyyppi uuden injektion ajankohtana voi vaatia Dysport-annoksen ja kohdelihasten muuttamista.

Toimenpide edellyttää yleensä sedaatiota ja paikallispuudutusta tai joskus jopa yleisanestesiaa. Toimenpiteen jälkeen käsitelty raaja saattaa tarvita immobilisaatiota, esim. kipsilastalla ad 3 viikkoa.

Oireiden voidaan odottaa lievittyvän kahden viikon kuluessa injektiosta.

Yläraajojen fokaalinen spastisuus CP-lapsilla

Annostus

Aloitus- ja jatkohoitokertojen annostus tulee sovittaa yksilöllisesti perustuen kohdelihasten kokoon, lukumäärään ja sijaintiin, spastisuuden vaikeusasteeseen, paikalliseen lihasheikkouteen, potilaan aiempaan hoitovasteeseen ja/tai mahdollisiin aiempiin botuliinitoksiinin aiheuttamiin haittavaikutuksiin.

Dysport-valmisteen maksimiannos saa kullakin hoitokerralla olla yhtä yläraajaa hoidettaessa enintään 16 yksikköä/kg tai 640 yksikköä sen mukaan, kumpi annos on pienempi. Molempia yläraajoja hoidettaessa Dysport-valmisteen maksimiannos saa kullakin hoitokerralla olla enintään 21 yksikköä/kg tai 840 yksikköä sen mukaan, kumpi annos on pienempi.

Annettava kokonaisannos jaetaan yläraajan/yläraajojen hoidettavien spastisten lihasten kesken.

Yhteen injektiokohtaan saa antaa korkeintaan 0,5 ml Dysport-valmistetta. Katso suositeltu annostus seuraavasta taulukosta.

Dysport-annostus lihasta kohden yläraajan spastisuuden hoidossa lapsilla

Lihäs	Suosittelut annosväli lihasta kohden / yläraaja (yksikköä/painokilo)	Injektiokohtien lukumäärä lihasta kohden
Brachialis	3–6 U/kg	Enintään 2
Brachioradialis	1,5–3 U/kg	1
Biceps brachii	3–6 U/kg	Enintään 2
Pronator teres	1–2 U/kg	1
Pronator quadratus	0,5–1 U/kg	1
Flexor carpi radialis	2–4 U/kg	Enintään 2
Flexor carpi ulnaris	1,5–3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus	1–2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1,5–3 U/kg	Enintään 4
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0,5–1 U/kg	1

Adductor pollicis	0,5–1 U/kg	1
Kokonaisannos	Enintään 16 U/kg yhteen yläraajaan (ja enintään 21 U/kg annettaessa kumpaankin yläraajaan)	

Vaikka todellinen injektiokohdan sijainti voidaan määrittää palpaatiolla, injektiota ohjaavan tekniikan, kuten elektromyografian, sähköstimulaation tai ultraäänen käyttöä suositellaan injektiokohdan paikallistamiseen.

Dysport-hoito toistetaan, kun aiemman injektioin teho heikkenee, mutta ei ennen kuin 16 viikon kuluttua aiemmasta injektioista. Suurin osa kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista sai jatkohoitoa viikoilla 16–28; eräillä potilailla vaste kesti kuitenkin pitempään, ts. 34 viikkoa tai vieläkin kauemmin. Lihasten spastisuuden aste ja tyyppi uuden injektioin ajankohtana voi vaatia Dysport-annoksen ja kohdelihasten muuttamista.

Alaraajan toiminnalliseen epämuodostumaan liittyvä fokaalinen spastisuus ja yläraajojen fokaalinen spastisuus CP-lapsilla

Annostus

Katso annostusohjeet sekä ylä- että alaraajan spastisuuden hoitoon 2-vuotiailla tai sitä vanhemmilla lapsilla kyseisen käyttöaiheen kohdalta eli yläraajojen fokaalinen spastisuus tai alaraajan toiminnalliseen epämuodostumaan liittyvä fokaalinen spastisuus CP-lapsilla. Injisoitava Dysportin kokonaisannos sekä ylä- että alaraajan hoidossa saa kullakin hoitokerralla olla enintään 30 yksikköä/kg tai 1000 yksikköä sen mukaan, kumpi annos on pienempi.

Sekä ylä- että alaraajan uusintahoitoa harkitaan, kun aiemman injektioin teho heikkenee, mutta ei ennen kuin 12–16 viikon kuluttua aiemmasta hoitokerrasta. Uusintahoidon optimaalinen ajankohta valitaan yksilöllisen edistymisen ja hoitovasteen perusteella.

Antotapa

Hoidettaessa CP-lasten alaraajan toiminnalliseen epämuodostumaan liittyvää fokaalista spastisuutta tai yläraajan fokaalista spastisuutta tai näiden yhdistelmää, Dysport liuotetaan natriumkloridi-injektiooliuokseen (0,9 %) (ks. myös kohta 6.6) ja annetaan lihaksensisäisenä injektiona yllämainittuihin lihaksiin.

Spastinen tortikollis

Annostus

Suosittelut annokset koskevat kaiken ikäisiä aikuisia potilaita edellyttäen, että he ovat normaalipainoisia ja ettei heillä ole merkkejä niskan lihassmassan vähentymisestä. Pienempi annos voi olla tarpeen, jos potilas on huomattavan alipainoinen tai iäkäs potilas, jolla voi esiintyä lihassmassan vähentymistä.

Suosittelu alkuannos on 500 yksikköä jaettuna osiin ja injisoiutuna kahteen tai kolmeen aktiivisimmista kaulalihaksista (musculus longus colli).

Jatkohoidossa annokset voidaan sovittaa kliinisen vasteen ja havaittujen haittojen mukaan. Suositellut annokset ovat 250–1000 yksikköä, joskin suurimpiin annoksiin liittyy haittavaikutusten, erityisesti dysfagian, lisääntyminen. Suurin sallittu annos on 1000 yksikköä. Injektiot voidaan toistaa noin joka 16. viikko tai niin usein, että vaste säilyy, ei kuitenkaan useammin kuin joka 12. viikko.

Rotaatiotortikolliksen ollessa kyseessä annetaan 500 yksikköä injisoimalla 350 yksikköä pään ohjaslihakseen (musculus splenius capitis) samansuuntaisesti leuan/pään rotaation kanssa ja 150 yksikköä päänkiertäjälihakseen (musculus sternocleidomastoideus) rotaatiosuunnan vastaisesti.

Kun on kyseessä laterocollis, 500 yksikköä annostellaan injisoimalla 350 yksikköä samanpuoleiseen pään ohjaslihakseen (musculus splenius capitis) ja 150 yksikköä samanpuoleiseen päänkiertäjälihakseen (musculus sternocleidomastoideus).

Olkapään kohotukseen liittyvissä tapauksissa samanpuoleiset epäkäslihas (musculus trapezius) tai lapaluun kohottajalihas (musculus levator scapulae) voivat myös olla hoidon tarpeessa riippuen lihaksen näkyvästä hypertrofiasta tai elektromyografisista (EMG) löydöksistä. Kun injisoiminen on tarpeen kolmessa lihaksessa, annostellaan 500 yksikköä seuraavasti: 300 yksikköä pään ohjaslihakseen (musculus splenius capitis), 100 yksikköä päänkiertäjälihakseen (musculus sternocleidomastoideus) ja 100 yksikköä kolmanteen lihakseen.

Kun on kyseessä retrocollis, 500 yksikköä annostellaan injisoimalla 250 yksikköä kumpaankin pään ohjaslihakseen (musculus splenius capitis). Molemmipuolinen ohjaslihaksen (musculus splenius) injisointi voi lisätä niskalihaksen heikentymisen riskiä.

Kaikkiin muihin tortikollismuotoihin ja EMG:hen vaaditaan erikoislääkärin tietämystä aktiivisimpien lihasten tunnistamiseksi ja hoitamiseksi. EMG:tä on sovellettava kaikkien komplisoitujen tortikollismuotojen diagnosointiin ja ei-komplisoitujen tapausten uudelleenarviointiin silloin, kun hoitotulos ei ole ollut riittävä sekä injisointien ohjaamiseksi syviin lihaksiin tai kun on kyse ylipainoisista potilaista, joiden kaulalihakset ovat vain heikosti käsin tunnusteltavissa.

Lapset: Dysportin turvallisuutta ja tehoa spastisen tortikolliksen hoidossa lapsilla ei ole tutkittu.

Antotapa

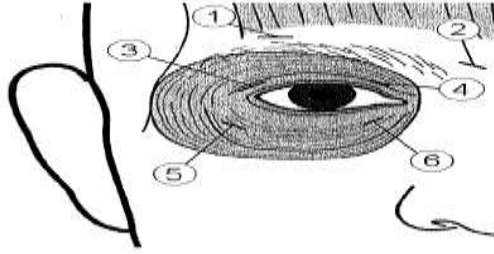
Hoidettaessa spastista tortikollista Dysport liuotetaan 1 ml:aan keittosuolaliuosta (0,9 %), jolloin saadaan liuos, joka sisältää 500 yksikköä/ml Dysportia. Dysport annetaan lihaksensisäisenä injektiona, kuten edellä hoidettaessa spastista tortikollista.

Blefarospasmi ja hemifasiaalispasmi

Annostus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hyvänlaatuista essentiaalia blefarospasmi (BEB) hoidettiin Dysportin eri annoksilla, 40 yksikköä silmää kohti oli merkitsevästi tehokas annos. Annos 80 yksikköä silmää kohti johti pidempään vaikutusaikaan. Kuitenkin haittavaikutusten, erityisesti ptoosin, esiintyvyys oli suhteessa annokseen. Blefarospasmin ja hemifasiaalispasmin hoidossa enimmäisannos saa olla korkeintaan 120 yksikköä silmää kohti.

10 yksikön (0,05 ml) injektio tulee antaa mediaalisesti ja 10 yksikön (0,05 ml) injektio lateraalisesti molempien silmien sekä ylemmän (3 ja 4) että alemman (5 ja 6) kehälihaksen (m. orbicularis oculi) preseptaali- ja orbitaalialueen väliseen liittymäkohtaan. Ptoosin riskin vähentämiseksi injektioiden antamista yläluomen kohottajalihaksen lähelle tulee välttää.



Yläluomeen annettavat injektiot tulee suunnata luomen keskiosasta pois päin kohottajalihakseen osumisen välttämiseksi. Kuva auttaa havainnollistamaan näiden injektioiden antokohtia. Oireiden lievittymisen voidaan odottaa alkavan 2–4 päivän kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan kahden viikon kuluessa.

Injektioiden anto tulee toistaa noin joka 12. viikko tai niin usein, kun sen on tarpeen oireiden uusiutumisen estämiseksi, mutta ei useammin kuin joka 12. viikko. Jos annoksia annetaan näin usein, mutta vaste hoidon alussa ei riitä, annosta silmää kohden voidaan joutua suurentamaan 60 yksikköön: 10 yksikköä (0,05 ml) mediaalisesti ja 20 yksikköä (0,1 ml) lateraalisesti, tai 80 yksikköön: 20 yksikköä (0,1 ml) mediaalisesti ja 20 yksikköä (0,1 ml) lateraalisesti tai enintään 120 yksikköön: 20 yksikköä (0,1 ml) mediaalisesti ja 40 yksikköä (0,2 ml) lateraalisesti kummankin silmän ylä- ja alapuolelle aiemmin kuvatulla tavalla. Injektioita voidaan lisäksi antaa otsalihakseen kulmakarvojen yläpuolelle (1 ja 2), jos spasmit tällä alueella häiritsevät näköä.

Toispuoleisessa blefarospasmissa injektiot tulee antaa vain sairaaseen silmään. Hemifasiaalinen spasmi tulee hoitaa samalla tavoin kuin toispuoleinen blefarospasmi. Suositusannokset sopivat kaiken ikäisille aikuisille, myös iäkkäille.

Lapset: Dysportin turvallisuutta ja tehoa blefarospasmin ja hemifasiaalisen spasmin hoidossa lapsilla ei ole osoitettu.

Antotapa

Hoidettaessa blefarospasmiä ja hemifasiaalista spasmia Dysport liuotetaan 2,5 millilitraan natriumkloridi-injektiota (0,9 %) niin, että saadaan Dysportia 200 yksikköä millilitrassa sisältävä liuos. Dysport annetaan ihonalaisena injektiona mediaalisesti ja lateraalisesti silmien ylemmän ja alemman kehälihaksen preseptaaali- ja orbitaali-kohtien liittymäkohtaan.

Kainaloiden liikkahikoilu

Annostus

Suosittelun aloitusannos on 100 yksikköä kainaloa kohti. Jos toivottua vaikutusta ei saavuteta, annos voidaan seuraavilla pistoskerroilla nostaa 200 yksikköön kainaloa kohti. Pistosalue tulee määrittää etukäteen jodivärjäyksellä. Molemmat kainalot puhdistetaan ja desinfioidaan. Kumpaankin kainaloon pistetään intradermaalisesti kymmeneen kohtaan 10 yksikköä eli 100 yksikköä kainaloa kohti. Paras teho saavutetaan kahden viikon kuluessa. Suositellulla annoksella saavutetaan useimmissa tapauksissa riittävä hikoilun esto 48 viikon ajaksi. Jatkohoidon ajankohta on arvioitava yksilöllisesti, kun potilaan hieneritys on palautunut normaalille tasolle, ei kuitenkaan ennen kuin 12 viikkoa on kulunut edellisestä hoitokerrasta.

Toistuvien annosten kumulatiivisesta vaikutuksesta on jonkin verran viitteitä, joten kunkin potilaan hoitoajankohta on arvioitava yksilöllisesti. Enimmäisannos ei saa ylittää 200 yksikköä kainaloa kohden.

Lapset: Dysportin turvallisuutta ja tehoa kainaloiden liihakikoilun hoidossa lapsilla ei ole tutkittu.

Antotapa

Hoidettaessa kainaloiden liihakikoilua Dysport laimennetaan 2,5 ml:aan NaCl (0,9 %), jolloin liuoksessa on Dysportia 200 yksikköä per ml. Dysport annostellaan intradermaalisesti kymmeneen kohtaan per kainalo.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutuksia, jotka aiheutuvat toksiinin vaikutuksen leviämisestä kauas antopaikasta, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Hoitoannoksia saavilla potilailla saattaa esiintyä liiallista lihasheikkoutta. Tämänkaltaisten haittojen esiintymisen vaaraa saatetaan vähentää käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta ja olemalla ylittämättä suositeltuja enimmäisannoksia.

Botuliinitoksiini A:n tai B:n annon jälkeen on raportoitu hyvin harvoja kuolemantapauksia, jotka silloin tällöin esiintyivät dysfagian tai pneumopatian (mukaan lukien, mutta ei näihin rajoittuen: hengenahdistus, hengityksen vajaatoiminta, hengityksen pysähtyminen) yhteydessä ja/tai potilailla, joilla on ollut merkittävä astenia.

Potilailla, joilla on heikentyneeseen hermolihasjehtumiseen tai nielemis- tai hengitysvaikeuksiin johtavia häiriöitä, on suurempi riski näille vaikutuksille. Näille potilaille hoitoa saa antaa vain erikoislääkärin valvonnassa ja vain, jos hoidosta saatava hyöty ylittää siitä aiheutuvan riskin.

Dysportia on annettava varoen potilaille, joilla on jo ennestään esiintynyt nielemis- tai hengitysvaikeuksia, sillä nämä vaikeudet voivat pahentua toksiinin vaikutuksen levitessä tärkeisiin lihaksiin. Aspiraatiota on ilmennyt harvoin, ja se on riski hoidettaessa potilaita, joilla on krooninen hengitysteiden sairaus.

Dysportia on aina käytettävä varoen ja huolellisessa valvonnassa potilailla, joilla on subkliinisiä tai kliinisiä merkkejä huomattavasta hermoimpulssin siirtymisen heikentymisestä hermolihaslaitoksessa (esimerkiksi myasthenia gravis). Tällaiset potilaat voivat olla erityisen herkkiä Dysportin kaltaisille valmisteille, mikä voi johtaa yhä suurempaan lihasheikkouteen.

Suosittelua Dysportin annostusta ja annostiheyttä ei saa ylittää (ks. kohta 4.2).

Potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä tulee varoittaa siitä, että potilas tarvitsee ehdottomasti välitöntä lääkärinhoitoa, jos hänellä ilmenee nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöitä.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa alaraajojen fokaalista spastisuutta aikuisilla, etenkin iäkkäillä potilailla, joilla voi olla suurentunut kaatumisen riski.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidettiin potilaiden alaraajojen spastisuutta, kaatumisia ilmeni 9,4 %:lla (Dysport 1000 yksikköä), 6,3 %:lla (Dysport 1500 yksikköä) ja 3,7 %:lla potilaista (lumelääke).

Dysportia ei saa käyttää spastisuuden hoitoon potilaille, joille on kehittynyt pysyvä kontraktuura.

Kuten mitä tahansa lihaksensisäistä injeksiota annettaessa, Dysportia tulisi käyttää vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä potilailla, joilla on pidentynyt vuotoaika tai infektio tai inflammaatio injektiokohdassa.

Dysport on tarkoitettu vain yhden potilaan yhteen käsittelyyn. Käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää kappaleen 6.6 (Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet) ohjeiden mukaisesti. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annossa; käyttämättä jääneen liuoksen inaktivointi ja hävittäminen (ks. kohta 6.6).

Spastisessa tortikolliksessa nielemishäiriöt ovat suhteessa annokseen ja niitä esiintyi useimmiten, kun injektio oli annettu päänkiertäjälihakseen. Pehmeä ruokavalio voi olla tarpeen, kunnes oireet häviävät.

Tämä tuote sisältää pienen määrän humaanialbumiinia. Virusinfektion riskiltä ei voida ehdottoman varmasti välttyä ihmisverta tai verituotteita käytettäessä.

Botuliinitoksiinin neutraloivien vasta-aineiden muodostusta on todettu harvoin potilailla, jotka ovat saaneet Dysportia. Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista voidaan epäillä kliinisesti, kun hoitovaste huonontuu huomattavasti tai jos tarvitaan jatkuvasti suurempia annoksia.

Pediatriinen käyttö

CP-lasten spastisuutta hoidettaessa Dysportia tulisi käyttää vain vähintään 2-vuotiailla lapsilla. Markkinoille tulon jälkeen on hyvin harvoin ilmoitettu mahdollisesta toksiinin laajalle leviämisestä lapsilla, joilla on muita sairauksia, useimmiten CP-vamma. Yleensä näissä tapauksissa on käytetty annosta, joka oli suositeltua annosta suurempi (ks. kohta 4.8).

Botuliinitoksiinihoidon jälkeen tapahtuneita kuolemantapauksia, joihin joskus on liittynyt aspiraatiopneumonia, on ilmoitettu harvinaisina lapsilla, joilla on ollut vakava CP-vamma. Näihin tapauksiin sisältyy myös indikaatioista poikkeava käyttö (esim. käyttö niskan alueella). Lapsia, joilla on merkittävä neurologinen vamma, dysfagia, tai äskettäinen aspiraatiopneumonia tai keuhkosairaus, tulee hoitaa erittäin varoen. Hoitoa tulisi antaa huonokuntoisille potilaille vain, jos kyseiselle potilaalle mahdollisesti koituvan hyödyn arvioidaan olevan suurempi kuin hoitoon liittyvät vaarat.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hermolihasliitokseen suorasti tai epäsuorasti vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä botuliinitoksiinin vaikutuksia, ja näitä lääkkeitä tulee käyttää varoen potilailla, joita hoidetaan botuliinitoksiinilla. Sama pätee polymysiineihin, tetrasykliineihin ja linkomysiiniin. Lihassetähtäjä tulee myös käyttää varoen; esimerkiksi aloitusannosta voidaan pienentää tai voidaan käyttää lyhytkestoisempaa valmistetta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Clostridium botulinum toksiini tyyppi A -hemagglutiniini-kompleksin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän kokemusta. Eläintutkimukset eivät viittaa suoriin tai epäsuoriin haitallisiin vaikutuksiin ajatellen raskautta, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä tai syntymän jälkeistä kehitystä, muutoin kuin suurilla annoksilla, jotka aiheuttavat toksisia vaikutuksia äidille (ks. kohta Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Dysportia tulisi käyttää raskauden aikana vain jos hyöty ylittää mahdollisen sikiöön kohdistuvan riskin. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos lääkettä määrätään raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö *Clostridium botulinum* toksiini tyyppi A -hemagglutiniini-kompleksi äidinmaitoon. *Clostridium botulinum* toksiini tyyppi A -hemagglutiniini-kompleksin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. *Clostridium botulinum* toksiini tyyppi A -hemagglutiniini-kompleksin käyttöä ei voi suositella imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

On olemassa lihasheikkouden ja näköhäiriöiden mahdollinen vaara, joka esiintyessään voi väliaikaisesti heikentää ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Noin 28 % kliinisissä tutkimuksissa Dysportilla hoidetuista potilaista sai haittavaikutuksia.

Yleistä

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi potilailla, joita hoidettiin eri indikaatioissa, mukaan lukien blefarospasmi, hemifasiaalispasmi, tortikollis, CP-vammaan liittyvä spastisuus, yläraajojen ja alaraajojen spastisuus aikuisilla ja kainaloiden liihakivohko.

Haittavaikutuksia, jotka aiheutuvat toksiinin vaikutuksen leviämisestä kauas injektio paikasta, on raportoitu hyvin harvoin (liiallinen lihasheikkous, dysfagia, aspiraatiopneumonia, joka voi johtaa kuolemaan) (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hermosto	Harvinainen	Neuralginen amyotrofia
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Kutina
	Harvinainen	Ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus, väsymys, influenssan kaltaiset oireet ja injektio kohdan kipu/mustelmat

Lisäksi seuraavia eri käyttöaiheille tyypillisiä haittavaikutuksia raportoitiin:

Fokaalisen spastisuuden oireenmukainen hoito aikuisilla

Yläraajat

Seuraavia hättavaikutuksia esiintyi aikuispotilailla, joita hoidettiin Dysportilla käyttöaiheessa yläraajojen spastisuuden oireenmukainen hoito.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Hättavaikutus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Dysfagia*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihashäikkous, muskuloskeletaalin kipu, raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat hättat	Yleinen	Kuten on odotettavissa minkä tahansa injektion yhteydessä, injektiokohdan reaktioita (esim. kipua, eryteemaa, turvotusta jne.) on raportoitu injektion jälkeen, astenia, väsymys, influenssan kaltaiset oireet.

*Dysfagian yleisyys johdettiin avointen tutkimusten yhdistetyistä tiedoista. Dysfagiaa ei todettu käyttöaiheessa yläraajojen spastisuuden oireenmukainen hoito aikuisilla tehdyissä kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa.

Alaraajat

Seuraavia hättavaikutuksia esiintyi aikuispotilailla, joita hoidettiin Dysportilla käyttöaiheessa alaraajojen spastisuuden oireenmukainen hoito.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Hättavaikutus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Dysfagia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihashäikkous, lihaskivut
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat hättat	Yleinen	Astenia, väsymys, influenssan kaltainen sairaus, injektiokohdan reaktiot (kipu, mustelmat, ihottuma, kutina)
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen	Kaatuminen

Ylä- ja alaraajojen samanaikaiseen hoitoon Dysportilla kokonaisannoksella enintään 1500 yksikköä ei liity turvallisuutta koskevia löydöksiä niiden lisäksi, joita on odotettavissa annettaessa hoitoa vain ylä- tai alaraajojen lihaksiin.

Fokaalinen spastisuus 2-vuotiailla tai sitä vanhemmilla CP-lapsilla

Liikkumaan pystyvien CP-lasten alaraajojen toiminnalliset epämuodostumat

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi lapsilla, joita hoidettiin Dysportilla käyttöaiheessa lasten CP-vammaan liittyvä jalkojen spastisuus.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskivut, lihasheikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsainkontinenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Influenssan kaltaiset oireet, injektiokohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus ja mustelmat), kävelyvaikeudet, väsymys
	Melko harvinainen	Voimattomuus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen	Kaatuminen

Yläraajat CP-lapsilla

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihashheikkous, lihaskivut
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Influenssan kaltaiset oireet, väsymys, injektiokohdan reaktiot (ekseema, mustelmat, kipu, turvotus, ihottuma)
	Melko harvinainen	Voimattomuus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma

Liikkumaan pystyvien CP-lasten alaraajojen toiminnallisten epämuodostumien ja yläraajojen samanaikainen hoito

Tietoja lumelääkekontrolloiduista kliinistä tutkimuksista ei ole saatavilla. Olemassa olevan tiedon perusteella hoitoon liittyvien haittavaikutusten määrä ei ole suurempi kuin hoidettaessa pelkästään yläraajan tai alaraajan lihaksia, kun käytetään annoksia, jotka ovat enintään 30 yksikköä/kg tai 1000 yksikköä sen mukaan, kumpi on pienempi.

Spastinen tortikollis

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi potilailla, joita hoidettiin Dysportilla käyttöaiheessa spastinen tortikollis.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, huimaus, kasvohermoalvaus
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikkeneminen
	Melko harvinainen	Diplopia, ptoosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Dysfonia, hengenahdistus
	Harvinainen	Aspiraatio
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Nielemishäiriöt, kuiva suu
	Melko	Pahoinvointi

	harvinainen	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihasheikkous
	Yleinen	Niskakipu, luu- ja lihaskivut, lihaskivut, raajakipu, jäykkyys
	Melko harvinainen	Lihastrofia, leuan toiminnanhäiriö

Spastisessa tortikolliksessa nielemishäiriöt ovat suhteessa annokseen ja niitä esiintyi useimmiten, kun injektio oli annettu päänkiertäjälihakseen. Pehmeä ruokavalio voi olla tarpeen, kunnes oireet häviävät, ks. kohta 4.4.

Blefarospasmi ja hemifasiaalispasmi

Seuraavia hättävaihtuksia esiintyi potilailla, joita hoidettiin Dysportilla käyttöaiheessa blefarospasmi tai hemifasiaalispasmi.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Hättävaihtu
Hermosto	Yleinen	Kasvopareesi
	Melko harvinainen	Seitsemannen aivohermon halvaus
Silmät	Hyvin yleinen	Ptoosi
	Yleinen	Diplopia, silmien kuivuus, lisääntynyt kyynelnesteen erityis
	Harvinainen	Silmälihashalvaus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Silmäluomien turvotus
	Harvinainen	Silmäluomen reunan sisäänkääntymä

Hättävaihtukset voivat johtua Dysportin syvästä tai väärään kohtaan annetusta injektioista, jonka seurauksena on ohimenevä lähilihasten halvaantuminen.

Kainaloien liikkahikoilu

Seuraavia hättävaihtuksia esiintyi potilailla, joita hoidettiin Dysportilla käyttöaiheessa kainaloien liikkahikoilu.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Hättävaihtu
Hermosto	Melko harvinainen	Huimaus, tuntoharhat, päänsärky, silmäluomen tahdosta riippumattomat lihassupistukset
Verisuonisto	Melko harvinainen	Punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Nenäverenvuoto
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Hikoilun lisääntyminen muilla ihoalueilla
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Kipu hartiasudussa, käsivarren

		yläosassa tai niskassa, olkapään ja pohkeen lihaskipu
--	--	---

Myyntiluvan saamisen jälkeinen kokemus

Valmistajalle myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön aikana ilmoitettujen haittavaikutusten profiili kuvastaa valmisteen farmakologisia vaikutuksia ja kliinisten tutkimusten aikana havaittuja haittavaikutuksia.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys
Hermosto	Tuntematon	Hypestesia

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suuret annokset voivat aiheuttaa huomattavaa neuromuskulaarista halvausta kaukana antopaikasta. Yliannostus voi johtaa lisääntyneeseen riskiin neurotoksiinin kulkeutumiselle verenkiertoon, mikä voi johtaa komplikaatioihin, joihin liittyy oraalisen botuliinimyrkytyksen vaikutuksia (esim. dysfagia ja dysfonia).

Hengitystoimintojen ylläpitäminen voi olla tarpeen, jos liian suuret annokset aiheuttavat hengityslihasten halvaantumisen.

Yleistä supportiivista hoitoa suositellaan. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla huomattavan lihasheikkouden tai lihashalvauksen löydösten ja/tai oireiden varalta. Oireenmukaista hoitoa tulee antaa tarvittaessa.

Yliannostuksen oireet eivät esiinny välttämättä heti injektion jälkeen. Tahattoman injektion tai suun kautta ottamisen jälkeen potilasta tulisi tarkkailla lääketieteellisesti useiden viikkojen ajan huomattavan lihasheikkouden ja/tai lihashalvauksen löydösten ja/tai oireiden varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, ATC-koodi: M03A X01

Clostridium botulinium A-tyypin toksiinin ja hemagglutiinin yhdiste salpaa perifeerisen kolinergisen hermoimpulssin siirron hermolihasliitoksessa vaikuttamalla presynaptisesti asetyylikoliinin vapautumiseen. Toksiini vaikuttaa hermopäätteessä estämällä niitä kalsiumin säätelemiä prosesseja, joiden seurauksena välittäjäaineet vapautuvat. Sillä ei ole vaikutusta postganglionaariseen kolinergiseen tai sympaattiseen hermoimpulssin siirtoon.

Toksiinin vaikutukseen liittyy aluksi sitoutumisvaihe, jolloin toksiini kiinnittyy nopeasti presynaptiseen hermokalvoon. Tämän jälkeen seuraa internalisaatiovaihe, jolloin toksiini läpäisee presynaptisen kalvon aiheuttamatta halvausta. Lopulta toksiini estää asetyylikoliinin vapautumista keskeyttämällä Ca^{2+} :n välittämän, asetyylikoliinin vapautumiseen liittyvän mekanismin ja vähentäen näin päätelevypotentiaalia ja aiheuttaen halvauksen.

Impulssin siirron toipuminen tapahtuu vähitellen, kun uusia hermopäätteitä syntyy ja saadaan yhteys postsynaptiseen motoriseen päätelevyyn. Koe-eläimeltä kuluu tähän prosessiin 6-8 viikkoa.

Fokaalisen spastisuuden oireenmukainen hoito aikuisilla

Yläraajat

Dysportin tehoa ja turvallisuutta yläraajojen spastisuuden hoidossa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 238 potilasta (Dysport-hoito 159 ja lumelääke 79), joilla oli yläraajojen spastisuutta vähintään 6 kuukautta aivohalvauksen tai traumaperäisen aivovaurion jälkeen. Spastisuus johtui tässä tutkimuksessa aivohalvauksesta 90,3 %:lla tutkittavista ja traumaperäisestä aivovauriosta 9,7 %:lla tutkittavista.

Ensisijainen tehoa kuvannut muuttuja oli primaarisen kohdelihasryhmän (PTMG) lihastonus viikolla 4 mitattuna MAS-asteikolla (Modified Ashworth Scale) ja ensimmäinen toissijainen muuttuja oli hoitovasteen PGA (Physician Global Assessment). Pääasialliset tulokset viikoilla 4. ja 12. on lueteltu alla:

	Viikko 4			Viikko 12		
	Lumelääke (N=79)	Dysport (500 yksikköä) (N=80)	Dysport (1000 yksikköä) (N=79)	Lumelääke (N=79)	Dysport (500 yksikköä) (N=80)	Dysport (1000 yksikköä) (N=79)
PTMG lihastonuksen keskimääräinen*** muutos lähtötasosta MAS-pisteinä	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n=75	-0,7** n=76	-0,8** n=76
Keskimääräinen PGA hoitovaste***	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n=75	0,5 n=76	1,0* n=76
Ranteen flexor-lihastonuksen keskimääräinen*** muutos lähtötasosta MAS-pisteinä	-0,3 n=54	-1,4** n=57	-1,6** n=58	-0,3 n=52	-0,7* n=54	-0,9* n=56
Sormen flexor-lihastonuksen	-0,3 n=70	-0,9* n=66	-1,2** n=73	-0,1 n=67	-0,4* n=62	-0,6* n=70

keskimääräinen*** muutos lähtötasosta MAS-pisteinä						
Kyynärpään flexor- lihastonuksen keskimääräinen *** muutos lähtötasosta MAS-pisteinä	-0,3 n=56	-1,0* n=61	-1,2** n=48	-0,3 n=53	-0,7* n=58	-0,8* n=46
Olkapään extensor- lihastonuksen keskimääräinen muutos lähtötasosta MAS-pisteinä (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; ***Pienimmän neliösumman keskiarvo (1) Tilastollisia testejä ei tehty, koska hoito- ja lumelääkeryhmien frekvenssi pieni						

Toimintavajauksen hoidon tehon tutkimuksissa käytettiin DAS-asteikkoa (Disability Assessment Scale).

Toinen toissijainen muuttuja oli DAS-asteikolla mitattavan hoidon päätavoitteen (Principal Target of Treatment, PPT) keskimääräinen muutos lähtötasosta. DAS-asteikolla mitattavan hoidon päätavoitteen keskimääräisen muutoksen lähtötasosta havaittiin viikolla 4 parantuneen jonkin verran Dysport-hoitoa saaneissa ryhmissä verrattuna lumelääkeryhmään, mutta muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Kolmas muuttuja oli DAS-asteikolla mitattavan hoidon päätavoitteen (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) pisteytyksen perusteella vasteen saaneet potilaat (vaikeusasteen väheneminen vähintään yhdellä vaikeusasteluokalla). Analyysin tulokset esitetään alla:

Hoitoryhmä	Viikko 4 % saanut vasteen	Viikko 12 % saanut vasteen
Dysport 500 U	50,0 n=80 p = 0.13	41,3 n=76 p = 0.11
Dysport 1000 U	62,0 n=78 p = 0.0018	55,7 n=76 p = 0.0004
Lumelääke	39,2 n=79	32,9 n=75

*DASin määrittelyjoukot: hygienia, raajojen asento, pukeutuminen ja kipu.

Sekä 500 yksikköä että 1000 yksikköä saivat aikaan tilastollisesti merkitsevän parannuksen spastisuuskuulmassa ja spastisuusasteessa Tardieu-asteikolla mitattuna viikolla 4 kaikissa lihasryhmissä (sormen, ranteen tai kyynärpään koukistajat) verrattuna lumelääkkeeseen. Spastisuusasteen pieneneminen oli myös merkitsevä viikolla 12 kaikissa lihasryhmissä 1000 yksikön annoksella verrattuna lumelääkkeeseen.

Dysport 1000 U paransi tilastollisesti merkitsevästi liikeaktiivisuutta (AROM, active range of motion) kliinisesti merkittävällä erolla kyynärpään (+18,3 astetta), ranteen (+35,2 astetta) ja

sormien lihaksissa (+11,8 astetta) viikolla 4, kun taas lumelääke-ryhmässä ei havaittu parannusta. Dysport 500 U:lla saatiin samanlainen aktiivisuuden parannus sormien lihaksissa.

Parannus koehenkilön lastan käytössä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi Dysport 1000 U ja 500 U hoitoryhmissä kuin lumelääkeryhmässä viikoilla 4 ja 12.

Myöhemmin suoritetussa avoimessa jatkotutkimuksessa uusintahoittoa annettiin kliinisen tarpeen mukaan aikaisintaan 12 viikon kuluttua. Jos injektiot annettiin myös olkapään lihaksiin, voitiin käyttää yli 1000 yksikön annoksia ja enintään 1500 yksikön kokonaisannoksia. Tutkittaville, joilla oli myös alaraajojen spastisuutta, voitiin hoidettaviin alaraajoihin antaa injektiona 500 yksikköä yläraajoihin annetun 1000 yksikön lisäksi niin, että kokonaisannos oli 1500 yksikköä. Toistuvan annon jälkeen Dysport-hoidon teho säilyy jopa vuoden MAS-asteikolla (vasteen saaneiden määrä 75–80 % avoimessa tutkimuksessa ja lumelääkkeellä kontrolloidussa tutkimuksessa 75 %) ja PGA-asteikolla mitattuna, kun injektio annetaan yläraajan lihaksiin. Dysportin vaikutus passiivisiin toimintoihin (DAS-asteikolla mitattuna), spastisuuteen (Tardieu-asteikolla mitattuna), liikeaktiivisuuteen (AROM) ja lastan käyttöön myös säilyi tai parani.

Muutoksessa lähtötasosta tutkimuksen päättymiseen tai tutkimuskäyntiin, jolla potilas vetäytyi tutkimuksesta ennen sen päättymistä, ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa Dysport 500 U-, Dysport 1000 U- ja lumelääkeryhmien välillä, kun sitä mitattiin terveyttä ja elämänlaatua koskevilla kyselyillä Short Form Health Survey (SF-36) ja European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) QoL.

Alaraajat

Dysportin tehoa ja turvallisuutta alaraajojen spastisuuden hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, useassa tutkimuskeskuksessa tehdyssä avaintutkimuksessa, johon osallistui 385 aivohalvaus- ja aivovauriopotilasta (Dysport-hoito 255 ja lumelääke 130), joilla oli alaraajojen spastisuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli nilkkanivelen MAS-pistemäärä.

Dysportia 1000 yksikköä (N=127), Dysportia 1500 yksikköä (N=128) tai lumelääkettä (N=128) sisältänyt 7,5 ml:n kokonaismäärä jaettiin kliinisten oireiden perusteella gastrocnemius- ja soleus-lihaksiin sekä vähintään yhteen muuhun alaraajan lihakseen.

Arvioitaessa nilkan MAS-pistemäärää polven ollessa ojennettuna (johon osallistuvat kaikki pohjelihakset), havaittiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen 1500 yksikköä saaneessa ryhmässä. Arvioitaessa nilkan MAS-pistemäärää polven ollessa koukistettuna (johon osallistuvat kaikki pohjelihakset gastrocnemius-lihasta lukuun ottamatta), havaittiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen sekä 1000 yksikköä että 1500 yksikköä saaneessa ryhmässä.

Nilkkanivelen spastisuuden vaikeusasteen lievittyminen osoitettiin myös Tardieu-asteikolla sekä 1000 yksikön että 1500 yksikön annoksilla. Dysport-hoitoon liittyi myös tilastollisesti merkitsevä kliininen paraneminen molemmilla annoksilla PGA-asteikolla (Physician Global Assessment) mitattuna.

Tutkimuksen päätyttyä 345 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, jossa tutkittaville annettiin kliinisen tarpeen mukaan uusi 1000 yksikön tai 1500 yksikön Dysport-annos. Tutkittaville, joilla oli myös yläraajojen spastisuutta, voitiin hoidettaviin yläraajoihin antaa injektiona 500 yksikköä alaraajoihin annetun 1000 yksikön lisäksi niin, että kokonaisannos oli 1500 yksikköä. Tehon parametreissa (MAS, PGA ja Tardieu-asteikko) alaraajaan annetun 4 viikon kaksoissokkoutetun Dysport-hoidon jälkeen havaittu paraneminen jatkui toistetun

hoidon jälkeen. Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa ei havaittu kävelynopeuden paranemista yksittäisen hoitokerran jälkeen, mutta se havaittiin toistetun hoidon jälkeen.

Liikkumaan pystyvien CP-lasten spastisuudesta johtuvien alaraajojen toiminnalliset epämuodostumat, 2-vuotiaat tai sitä vanhemmat lapset

Kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu monikeskustutkimus (tutkimus Y-55-52120-141) tehtiin CP-lapsille, joilla oli spastisuudesta johtuvia alaraajojen toiminnallisia epämuodostumia. Tutkimukseen osallistui yhteensä 235 potilasta, joiden MAS (Modified Ashworth Score) -luokka oli vähintään 2; osa potilaista oli saanut aiempaa botuliinitoksiinihoitoa. Tutkimuksessa potilaat saivat joko Dysportia 10 yksikköä/kg/alaraaja, Dysportia 15 yksikköä/kg/alaraaja tai lumelääkettä. Potilaista 41 % sai hoitoa molempiin alaraajoihin, jolloin Dysportin kokonaisannos oli joko 20 yksikköä/kg tai 30 yksikköä/kg. Ensisijainen tehoa kuvannut muuttuja oli pohjelihasten MAS-luokan keskimääräinen muutos lähtötasosta viikolla 4. Toissijaiset tehoa kuvanneet muuttujat olivat keskimääräinen pistemäärä PGA-asteikolla (Physicians Global Assessment) ja keskimääräinen pistemäärä GAS-asteikolla (Goal Attainment Scaling) viikolla 4. Potilaita seurattiin vähintään 12 viikkoa hoidon jälkeen ja enintään 28 viikon ajan. Tutkimuksen päätyttyä potilailla oli mahdollisuus osallistua avoimeen jatkotutkimukseen (tutkimus Y-55-52120-147).

MAS-pistemäärän muutos lähtötasosta viikoilla 4 ja 12, PGA- ja GAS-pistemäärät viikoilla 4 ja 12 (hoitoaikteen mukainen [ITT] potilasjoukko)

Parametri	Lumelääke (N=77)	DYSPORT	
		10 U/kg/alaraaja (N=79)	15 U/kg/alaraaja (N=79)
Pohjelihasten MAS-pistemäärän keskimääräinen**** muutos lähtötasosta			
Viikko 4	-0,5	-0,9 **	-1,0 ***
Viikko 12	-0,5	-0,8 *	-1,0 ***
Keskimääräinen**** PGA, hoitovaste			
Viikko 4	0,7	1,5 ***	1,5 ***
Viikko 12	0,4	0,8 *	1,0 **
Keskimääräinen**** GAS-pistemäärä [a]			
Viikko 4	46,2	51,5 ***	50,9 **
Viikko 12	45,9	52,5 ***	50,5 *
* p ≤ 0,05; **p ≤ 0,003; *** p ≤ 0,0006 lumelääkkeeseen verrattuna; ****Pienimmän neliösumman keskiarvo			
[a] GAS-pistemäärä mittaa edistymistä kohti tavoitteita, jotka valittiin lähtötilanteessa 12 luokan joukosta. Viisi tavallisimmin valittua tavoitetta olivat kävelyn paraneminen (70,2 %), tasapainon paraneminen (32,3 %), kaatumisten esiintymistiheyden pieneneminen (31,1 %), kompastumisten esiintymistiheyden pieneneminen (19,6 %) ja kestävyuden paraneminen (17,0 %)			

Tutkimuksessa havaittiin pohjelihasten spastisuuden vähenemistä Tardieun asteikolla mitattuna. Spastisuuden luokka (Y) oli viikoilla 4 ja 12 tilastollisesti merkitsevästi parempi sekä Dysportia

10 yksikköä/kg/alaraaja että Dysportia 15 yksikköä/kg/alaraaja saaneessa ryhmässä lumelääkettä saaneeseen ryhmään verrattuna. Lisäksi catch-kulma (Xv3) oli merkitsevä Dysportia 10 yksikköä/kg/alaraaja saaneessa ryhmässä viikolla 12 ja Dysportia 15 yksikköä/kg/alaraaja viikoilla 4 ja 12.

Molemmissa Dysport-hoitoa saaneissa ryhmissä (10 yksikköä/kg/alaraaja ja 15 yksikköä/kg/alaraaja) OGS-asteikon (Observational Gait Scale) kokonaispistemäärän paraneminen lähtötilanteesta viikolla 4 oli tilastollisesti merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna. Myös jalan alkukontaktin osalta hoitovasteen (OGS-asteikolla mitattuna) saaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi viikoilla 4 ja 12.

Vanhemmat täyttivät lasten elämänlaatumittarin (Paediatric Quality of Life Inventory) CP-vammaa koskevan osion. Väsymys väheni viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi Dysportia 10 yksikköä/kg/alaraaja ja 15 yksikköä /kg/alaraaja saaneissa ryhmissä lumelääkettä saaneeseen ryhmään verrattuna. Muiden osioiden pistemäärissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää paranemista.

Tutkimuksen päätyttyä 216 potilasta otettiin avoimeen jatkotutkimukseen (Y-55-52120-147), jossa heillä oli mahdollisuus saada uusintahoitoa kliinisen tarpeen perusteella. Sekä distaalisiin (gastrocnemius, soleus ja tibialis posterior) että proksimaalisiin (reiden takaosan lihakset ja reiden lähentäjälihakset) lihaksiin annettavat injektiot, monitasoinjektiot mukaan lukien, olivat mahdollisia. MAS-, PGA- ja GAS-asteikolla mitattu teho havaittiin enintään vuoden ajan toistuvasti annettujen hoitokertojen yhteydessä.

Yläraajojen fokaalinen spastisuus 2-vuotiailla tai sitä vanhemmilla CP-lapsilla

Dysportin tehoa ja turvallisuutta yläraajan spastisuuden hoidossa lapsilla tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa tutkimuksessa hoidettavaksi valittuun yläraajaan annettuja annoksia 8 yksikköä/kg ja 16 yksikköä/kg verrattiin verrokkiin, joka sai pienempää annosta 2 yksikköä/kg. Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 212 potilasta, joilla oli CP-oireyhtymästä johtuva yläraajan spastisuutta ja joiden primaarisen kohdelihaksryhmän MAS (Modified Ashworth Score) -luokka oli vähintään 2; osa potilaista oli saanut aiempaa botuliinitoksiinihoitoa.

Aloitushoitokerran jälkeen voitiin antaa enintään kolme jatkohoitokertaa suunnitelluilla Dysport-annoksilla joko 8 yksikköä/kg tai 16 yksikköä/kg, mutta tutkija saattoi myös suurentaa tai pienentää annosta (kuitenkaan ylittämättä 16 yksikköä/kg).

Dysportin kokonaisannos annettiin injektiona hoidettavan yläraajan lihaksiin joko kyynärpään fleksoreiden tai ranteen fleksoreiden primaariseen kohdelihaksryhmään sekä muihin yläraajan lihaksiin taudinkuvan mukaan. Yhteen injektiokohtaan sai antaa korkeintaan 0,5 ml. Injektiokohtia lihasta kohden sai kuitenkin olla enemmän kuin yksi.

Ensisijainen tehoa kuvannut muuttuja oli primaarisen kohdelihaksryhmän MAS-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötasosta viikolla 6. Toissijaiset tehoa kuvanneet muuttujat olivat keskimääräinen pistemäärä PGA-asteikolla (Physicians Global Assessment) ja keskimääräinen pistemäärä GAS-asteikolla (Goal Attainment Scaling) viikolla 6.

Primaarisen kohdelihasryhmän (PTMG) MAS-pistemäärän muutos lähtötasosta viikoilla 6 ja 16, PGA- ja GAS-pistemäärät viikoilla 6 ja 16 – Hoitojakso 1 (satunnaistettu potilasjoukko)

	Dysport 2 U/kg (N=71)	Dysport 8 U/kg (N=70)	Dysport 16 U/kg (N=71)
PTMG MAS-pistemäärä			
Viikko 6			
LS-keskiarvon muutos (95 % CI)	-1,4 (-1,7, -1,2)	-1,9 (-2,1, -1,6)	-2,2 (-2,4, -2,0)
Ero annokseen 2 U/kg (95 % CI)		-0,4 (-0,8, -0,1)	-0,8 (-1,1, -0,5)
p-arvo		0,0093	<0,0001
Viikko 16			
LS-keskiarvon muutos (95 % CI)	-0,9 (-1,2, -0,7)	-1,3 (-1,5, -1,0)	-1,5 (-1,7, -1,2)
Ero annokseen 2 U/kg (95 % CI)		-0,3 (-0,7, 0,0)	-0,8 (-1,1, -0,5)
p-arvo		0,0573	0,0008
MAS vasteen saaneet, viikko 6			
parannusta ≥ 1 luokan verran			
Tutkimushenkilöiden määrä (%)	56 (78,9)	61 (87,1)	66 (93,0)
Kerroinsuhde vs 2 U/kg (95 % CI)		1,7 (0,7, 4,2)	4,6 (1,4, 15,4)
p-arvo		0,2801	0,0132
parannusta ≥ 2 luokan verran, n (%)			
Tutkimushenkilöiden määrä (%)	32 (45,1)	47 (67,1)	55 (77,5)
Kerroinsuhde vs 2 U/kg (95% CI)		2,4 (1,2, 4,8)	4,3 (2,0, 9,0)
p-arvo		0,0129	0,0001
parannusta ≥ 3 luokan verran, n (%)			
Tutkimushenkilöiden määrä (%)	14 (19,7)	25 (35,7)	35 (49,3)
Kerroinsuhde vs 2 U/kg (95% CI)		2,3 (1,1, 5,1)	4,2 (1,9, 9,0)
p-arvo		0,0326	0,0003
PGA-pistemäärä			
Viikko 6			
LS-keskiarvo (95% CI)	1,6 (1,4, 1,9)	2,0 (1,7, 2,2)	2,0 (1,7, 2,2)
Ero annokseen 2 U/kg (95% CI)		0,3 (0,0, 0,7)	0,3 (0,0, 0,7)
p-arvo		0,0445	0,0447
Viikko 16			
LS-keskiarvo (95% CI)	1,6 (1,3, 1,8)	1,5 (1,3, 1,8)	1,7 (1,5, 2,0)
Ero annokseen 2 U/kg (95% CI)		-0,1 (-0,4, 0,3)	0,2 (-0,2, 0,5)
p-arvo		0,7797	0,3880
GAS-kokonaispistemäärä [a]			
Viikko 6			
LS-keskiarvo (95% CI)	51,2 (48,8, 53,6)	51,4 (48,9, 53,8)	52,3 (49,8, 54,7)
Ero annokseen 2 U/kg (95% CI)		0,2 (-3,2, 3,5)	1,1 (-2,2, 4,4)
p-arvo		0,9255	0,5150
Viikko 16			
LS-keskiarvo (95% CI)	53,3 (50,6, 56,1)	52,8 (50,1, 55,6)	54,6 (51,8, 57,4)
Ero annokseen 2 U/kg (95% CI)		-0,5 (-4,3, 3,3)	1,3 (-2,5, 5,0)
p-arvo		0,7862	0,5039
LS = Pienimmän neliösumman keskiarvo			
PTMG: primaarinen kohdelihasryhmä (kyynärpään fleksorit tai ranteen fleksorit)			
[a] Neljä tavallisimmin valittua ensisijaista tavoitetta olivat kurottaminen, tarttuminen esineeseen ja otteen irrottaminen, raajan käyttö avustavana yläraajana liikkeen vakauttamiseksi ja hoidettavan yläraajan käyttö päivittäisissä askareissa.			

Tutkimuksessa havaittiin primaarisen kohdelihasuryhmän (kynnärpään fleksori ja ranteen fleksori) spastisuuden vähenemistä Tardieun asteikolla mitattuna.

Kynnärpään fleksoreiden osalta catch-kulma (Xv3) oli merkitsevästi parempi Dysport-annoksilla 8 yksikköä/kg ja 16 yksikköä/kg viikoilla 6 ja 16 verrattuna Dysport-annokseen 2 yksikköä/kg.

Spastisuuden luokka (Y) oli tilastollisesti merkitsevä Dysport-annoksella 16 yksikköä/kg viikoilla 6 ja 16, mutta ei Dysport-annoksella 8 yksikköä/kg.

Ranteen fleksoreiden osalta catch-kulma (Xv3) ja spastisuuden luokka (Y) olivat merkitsevästi parempia Dysport-annoksella 16 yksikköä/kg viikolla 6, mutta ei viikolla 16. Dysport-annoksella 8 yksikköä/kg ei nähty tilastollisesti merkitsevää tehoa verrattuna Dysport-annokseen 2 yksikköä/kg.

Ensisijaisten ja toissijaisten muuttujien tuloksia tukivat myös lasten elämänlaatumittarin (Paediatric Quality of Life Inventory) CP-vammaa koskevan osion suotuisat tulokset.

Ensimmäisessä tutkimusjaksossa suurin osa Dysport-hoitoa saaneista tutkimushenkilöistä sai uusintahoitoa viikkoon 28 mennessä (62,3 % Dysportia 8 yksikköä/kg saaneessa ryhmässä ja 61,4 % Dysportia 16 yksikköä/kg saaneessa ryhmässä), mutta kummassakin tutkimusryhmässä yli 24 % tutkimushenkilöistä ei ollut tarvinnut uusintahoitoa viikkoon 34 mennessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Tutkimukset, joissa on käytetty I¹²⁵-merkittyä botuliinitoksiinia, ovat osoittaneet, että reseptoriin sitoutuminen on spesifistä. Annos-vastetutkimukset apinoilla ovat osoittaneet, että pienillä annoksilla viive oli 2-3 päivää ja huippuvaikutus todettiin 5-6 päivää injektion jälkeen. Vaikutuksen kesto, joka mitattiin katseen kohdistumisessa tapahtuvina muutoksina sekä lihashalvauksena, vaihteli 2 viikon ja 8 kuukauden välillä. Tämä malli todetaan myös ihmisellä, ja sen katsotaan johtuvan toksiinin sitoutumisesta, siirtymisestä hermokalvon läpi ja muutoksesta hermolihasliitoksessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuutta koskevassa tutkimuksessa rotilla annokset olivat suurimmillaan 12 yksikköä/eläin, mikä ei aiheuttanut systeemistä toksisuutta.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa tiineinä olleille päivittäisinä injektioina annoksella 79 yksikköä/kg rotille ja 42 yksikköä/kg kaneille annettu *Clostridium botulinum* toksiini tyyppi A -hemagglutiniini-kompleksi ei aiheuttanut alkioon/sikiöön kohdistunutta toksisuutta. Vaikeaa emotoksisuutta, johon liittyi implantaation epäonnistumista, todettiin molemmilla eläinlajeilla. *Clostridium botulinum* toksiini tyyppi A -hemagglutiniini-kompleksilla ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia rotilla tai kaneilla, eikä mitään vaikutuksia havaittu pre- ja postnataalitutkimuksissa F1-sukupolvessa rotilla. Urosten ja naaraiden hedelmällisyys väheni johtuen siitä, että suuret annokset vähensivät parittelua johtuen lihasten halvautumisesta.

Nuorilla eläimillä tehdyssä toksisuustutkimuksessa rotille annettiin botuliinitoksiinia viikoittain 21. päivänä syntymän jälkeen tapahtuneesta vieroituksesta enintään 13 viikon ikään asti (11 antokertaa 10 viikon aikana, kokonaisannos enintään noin 33 yksikköä/kg), mikä on ihmisillä verrannollinen antoon 2 vuoden iästä nuoreen aikuisikään asti. Tutkimuksessa ei havaittu syntymän jälkeiseen kasvuun (mukaan lukien luuston arviointi), lisääntymiskehitykseen, neurologiseen ja neurobehavioraaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia.

Prekliinisissä lisääntymistoksisuutta, nuoriin eläimiin kohdistuvaa toksisuutta sekä pitkäaikaistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut vaikutukset rajoittuvat muutoksiin injisoiduissa lihaksissa ja ne johtuivat *Clostridium botulinum* toksiini tyyppi A -hemagglutiniini-kompleksin vaikutusmekanismista.

Clostridium botulinum toksiini tyyppi A-hemagglutiniini-kompleksin anto kanin silmiin ei aiheuttanut silmien ärsytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, ihmisen albumiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Injektiokuiva-aineen kesto aika avaamattomassa pakkauksessa on 2 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen on osoitettu säilyvän 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tavallisesti tulisi olla yli 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä avaamattomat injektiopullot jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaustyyppi/sulkimen tyyppi:

3 ml:n injektiopullo on tyyppin 1 väritöntä lasia ja se on sinetöity kumitulpalla ja alumiinikorkilla. Pakkaukset 1 x 1, 2 x 1 ja 20 x 1 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dysport injektiokuiva-aine, joka on valkoista kylmäkuivattua jauhetta, on liuotettava ennen käyttöä 1, 2,5 tai 5 ml:aan 0,9 %:sta keittosuolaliuosta niin, että saadaan 500, 200 tai 100 U/ml sisältävä liuos. Dysport tulee laimentaa asianmukaisesti ja lämmittää huoneenlämpöiseksi. Kumikorkin vapaana oleva keskusta on puhdistettava alkoholilla ennen kuin neula työnnetään

kalvon läpi. On käytettävä neulakokoa 23 tai 25. Dysport tulee antaa intramuskulaarisesti, ihonsisäisesti tai ihon alle.

Dysportin yksiköt (U) ovat valmistekohtaisia eikä niitä voi siirtää muihin botuliinituotteisiin.

Kaikki käytetyt injektiopullot, ruiskut ja jätettä sisältävät esineet on autoklavoitava, myös jäljelle jäänyt botulinumtoksiini A tulee inaktivoida laimennetulla hypokloriittiliuoksella (0,5 %).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE-164 51 Kista
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13357

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.11.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dysport 500 U pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Clostridium botulinum toxin typ A hemagglutininkomplex 500 U*

*I avsaknad av ett internationellt referensvärde rapporteras mängden med hjälp av tillverkarens eget referensvärde.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning
Vitt frystorkat lösligt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna.

Symtomatisk behandling av fokal spasticitet i fotleden hos vuxna efter stroke eller traumatisk hjärnskada.

Spetsföt till följd av spastisk cerebral pares hos ambulanta barn som är 2 år eller äldre.

Symtomatisk behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos barn med cerebral pares, som är 2 år eller äldre

Spastisk torticollis hos vuxna.

Blefarospasm hos vuxna.

Hemifacial spasm hos vuxna.

Symtomatisk behandling av svår primär hyperhidros i axillerna, som inte svarar på lokalbehandling.

Observera:

Innan behandlingen med Dysport påbörjas ska patienten informeras om andra behandlingsalternativ (medicinering, operativ behandling) och att alla patienter inte svarar på Dysport behandlingen. Det är också möjligt att symtomen endast delvis lindras.

4.2 Dosering och administreringsätt

De angivna enheterna för Dysport är specifika för preparatet och är inte utbytbara med andra botulinumtoxinpreparat.

Dysport får endast administreras av läkare som har genomgått lämplig utbildning.

Blandningsinstruktionerna är specifika för injektionsflaskan med 500 enheter. Volymerna ger koncentrationer som är specifika för användning för varje indikation.

Dos enheter/ml	Spädningsvätska* per injektionsflaska med 500 enheter
500	1 ml
200	2,5 ml
100	5 ml

*0,9 % natriumklorid injektionsvätska utan konserveringsmedel

Vid behandling av barn med spastisk cerebral pares bestäms dosen som enheter per kilogram kroppsvikt och därmed kan ytterligare spädning av lösningen behövas för att uppnå den slutliga injektionsvolymen.

Den frilagda mittdelen av gummiproppen ska rengöras med alkohol omedelbart innan nålen sticks in i septum. En steril 23 eller 25 G nål ska användas.

Symtomatisk behandling av fokal spasticitet hos vuxna

Övre extremiteterna

Dosering

Den maximala dosen vid varje behandlingstillfälle får inte överstiga 1000 enheter när injektionen ges i armmusklerna eller 1500 enheter när en injektion även ges i musklerna i skuldran.

Den initiala doseringen och doseringen vid efterföljande behandlingstillfällen ska justeras individuellt baserat på de involverade musklernas storlek, antal och lokalisering, spasticitetens svårighetsgrad, lokal muskelsvaghet, patientens tidigare behandlingssvar och/eller eventuella tidigare biverkningar orsakade av botulinumtoxin typ A hemagglutinin-komplex. I kliniska studier fördelades doser om 500 enheter, 1000 enheter och 1500 enheter på olika muskler enligt tabellen nedan. När även muskler i skuldran injiceras som tillägg till andra muskler i de övre extremiteterna, kan högre doser än 1000 enheter och upp till en total dos på 1500 enheter ges vid varje behandlingstillfälle, baserat på läkarens bedömning av effekt och säkerhet vid tidigare behandlingstillfällen. Den rekommenderade totala dosen i utvalda muskler i skuldran är högst 500 enheter.

Högst 1 ml av lösningen får administreras på ett och samma injektionsställe. En initialdos på 1500 enheter samt Dysportdoser högre än 1500 enheter har inte undersökts vid behandling av spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna.

Muskel som injiceras	Rekommenderad dos DYSPORT (enheter)
Flexor carpi radialis (FCR)	100–200
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100–200
Flexor digitorum profundus (FDP)	100–200
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100–200

Muskel som injiceras	Rekommenderad dos DYSPORT (enheter)
Flexor Pollicis Longus	100–200
Adductor Pollicis	25–50
Brachialis	200–400
Brachioradialis	100–200
Biceps Brachii (BB)	200–400
Pronator Teres	100–200
Triceps Brachii (long head)	150–300
Pectoralis Major	150–300
Subscapularis	150–300
Latissimus Dorsi	150–300

Även om placeringen av injektionsstället kan bestämmas genom palpation, rekommenderas användning av injektionsvägledande teknik t.ex. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultraljud för att lokalisera injektionsstället.

Dysport behandlingen upprepas när effekten av en tidigare injektion har minskat, men inte tidigare än 12 veckor efter föregående injektion. En majoritet av patienterna i kliniska studier fick en upprepad behandling efter 12–16 veckor, men en del patienter hade en förlängd responsduration på 20 veckor. Det kan bli nödvändigt att ändra Dysportdosen och de muskler som ska injiceras, beroende på graden och mönstret av muskelspasticitet vid tidpunkten för ny injektion. Klinisk förbättring kan förväntas en vecka efter administrering av en Dysport dos.

Nedre extremiteterna

Dosering

En dos upp till 1500 enheter kan administreras intramuskulärt vid ett och samma behandlingstillfälle. Den exakta initiala doseringen och doseringen vid efterföljande behandlingstillfällen ska justeras individuellt baserat på de involverade musklernas storlek och antal samt spasticitetens svårighetsgrad. Lokal muskelsvaghet och patientens svar på tidigare behandling ska även beaktas. Den totala dosen ska inte överstiga 1500 enheter. Högst 1 ml av lösningen får administreras på ett och samma injektionsställe.

Muskel	Rekommenderad dos Dysport (enheter)	Antal injektionsställen per muskel
Distal		
Soleus	300–550	2–4
Gastrocnemius		
mediala muskelbuken	100–450	1–3
lateral muskelbuken	100–450	1–3
Tibialis posterior	100–250	1–3
Flexor digitorum longus	50–200	1–2
Flexor digitorum brevis	50–200	1–2
Flexor hallucis longus	50–200	1–2
Flexor hallucis brevis	50–100	1–2

Det kan bli nödvändigt att ändra Dysportdosen och de muskler som ska injiceras, beroende på graden och mönstret av muskelspasticitet vid tidpunkten för ny injektion.

Även om placeringen av injektionsstället kan bestämmas genom palpation, rekommenderas användning av injektionsvägledande teknik t.ex. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultraljud för att lokalisera injektionsstället.

Behandling med Dysport upprepas var 12:e till var 16:e vecka, eller vid behov mer sällan beroende på återkomst av kliniska symtom, men inte tidigare än 12 veckor efter föregående injektion.

Övre och nedre extremiteterna

Om behandling behövs i både de övre och nedre extremiteterna vid samma behandlingstillfälle, ska den Dysportdos som injiceras i varje extremitet anpassas till individens behov utan att överskrida en total dos på 1500 enheter.

Äldre patienter (≥65 år): Klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i respons hos äldre jämfört med yngre vuxna patienter.

Administreringsätt

Vid behandling av fokal spasticitet i övre och nedre extremiteterna hos vuxna upplöses Dysport i natriumkloridinjektionslösningen (0,9 %) så att en lösning som innehåller endera 100 enheter, 200 enheter eller 500 enheter Dysport per milliliter erhålls. Dysport injiceras intramuskulärt i de ovan nämnda musklerna.

Fokal spasticitet hos barn som är 2 år eller äldre

Spetsfot till följd av spastisk cerebral pares hos ambulanta barn

Dosering

Den initiala doseringen och doseringen vid efterföljande behandlingstillfällen ska justeras individuellt baserat på de involverade musklernas storlek, antal och lokalisering, spasticitetens svårighetsgrad, lokal muskelsvaghet, patientens tidigare behandlingssvar och/eller eventuella tidigare biverkningar orsakade av botulinumtoxin.

Den totala dosen av Dysport som administreras per behandlingstillfälle får inte överstiga 15 enheter/kg för unilaterala injektioner i nedre extremiteterna eller 30 enheter/kg för bilaterala injektioner i nedre extremiteterna. Dessutom får den totala dosen av Dysport per behandlingstillfälle inte överstiga 1000 enheter eller 30 enheter/kg kroppsvikt, beroende på vilket som är lägst. Den totala dosen som administreras fördelas mellan de spastiska musklerna i nedre extremiteten/extremiteterna som ska behandlas. Om möjligt fördelas dosen som ska administreras i en och samma muskel på mer än ett injektionsställe. Högst 0,5 ml Dysport ska administreras på ett och samma injektionsställe. För rekommenderad dosering, se tabell nedan

Muskel	Rekommenderat dosintervall per muskel per nedre extremitet (enheter/kg kroppsvikt)	Antal injektionsställen per muskel
Distal		
Gastrocnemius	5–15 U/kg	Upp till 4
Soleus	4–6 U/kg	Upp till 2
Tibialis posterior	3–5 U/kg	Upp till 2
Total dos	Upp till 15 U/kg/nedre extremitet	

Även om placeringen av injektionsstället kan bestämmas genom palpation, rekommenderas användning av injektionsvägledande teknik t.ex. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultraljud för att lokalisera injektionsstället.

Dysport behandlingen upprepas när effekten av en tidigare injektion har minskat, men inte tidigare än 12 veckor efter föregående injektion. En majoritet av patienterna i kliniska studier fick en upprepad behandling efter 16–22 veckor, men en del patienter hade en förlängd responsduration på 28 veckor. Det kan bli nödvändigt att ändra Dysportdosen och de muskler som ska injiceras, beroende på graden och mönstret av muskelspasticitet vid tidpunkten för ny injektion.

Ingreppet kräver vanligtvis sedering och lokalbedövning eller ibland även allmänanestesi. Efter ingreppet kan den behandlade extremiteten behöva immobiliseras, t.ex. med gipsskena upp till 3 veckor.

Symtomen kan förväntas lindras inom två veckor efter injektionen.

Fokal spasticitet i övre extremiteter hos barn med cerebral pares

Dosering

Den initiala doseringen och doseringen vid efterföljande behandlingstillfällen ska justeras individuellt baserat på de involverade musklernas storlek, antal och lokalisering, spasticitetens svårighetsgrad, lokal muskelsvaghet, patientens tidigare behandlingssvar och/eller eventuella tidigare biverkningar orsakade av botulinumtoxin.

Den maximala dosen av Dysport som administreras per behandlingstillfälle vid unilaterala injektioner i övre extremiteterna får inte överstiga 16 enheter/kg eller 640 enheter, beroende på vilket som är lägst. Vid bilaterala injektioner i de övre extremiteterna får den maximala dosen Dysport per behandlingstillfälle inte överstiga 21 enheter/kg kroppsvikt eller 840 enheter, beroende på vilket som är lägst.

Den totala dosen som administreras fördelas mellan de spastiska musklerna i övre extremiteten/extremiteterna som ska behandlas. Högst 0,5 ml Dysport ska administreras på ett och samma injektionsställe. Se rekommenderad dosering i tabellen nedan.

Dosering av Dysport per muskel hos barn med spasticitet i övre extremiteterna

Muskel	Rekommenderat dosintervall per muskel per övre extremitet (enheter/kg kroppsvikt)	Antal injektionsställen per muskel
Brachialis	3–6 U/kg	Upp till 2
Brachioradialis	1,5–3 U/kg	1
Biceps brachii	3–6 U/kg	Upp till 2
Pronator teres	1–2 U/kg	1
Pronator quadratus	0,5–1 U/kg	1
Flexor carpi radialis	2–4 U/kg	Upp till 2
Flexor carpi ulnaris	1,5–3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus	1–2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1,5–3 U/kg	Upp till 4
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0,5–1 U/kg	1
Adductor pollicis	0,5–1 U/kg	1
Total dos	Upp till 16 U/kg i en enstaka övre extremitet (och som inte överstiger 21 U/kg om båda övre extremiteterna injiceras)	

Även om placeringen av injektionsstället kan bestämmas genom palpation, rekommenderas användning av injektionsvägledande teknik t.ex. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultraljud för att lokalisera injektionsstället.

Dysport behandlingen upprepas när effekten av en tidigare injektion har minskat, men inte tidigare än 16 veckor efter föregående injektion. En majoritet av patienterna i den kliniska studien fick en upprepad behandling efter 16–28 veckor, men en del patienter hade en förlängd responsduration på 34 veckor eller mer. Det kan bli nödvändigt att ändra Dysportdosen och de muskler som ska injiceras, beroende på graden och mönstret av muskelspasticitet vid tidpunkten för ny injektion.

Spetsfot i samband med fokal spasticitet och fokal spasticitet i övre extremiteter hos barn med cerebral pares

Dosering

Vid behandling av spasticitet i både övre och nedre extremiteterna hos barn i åldern 2 år eller äldre, se doseringsanvisningar i avsnittet för den specifika indikationen, dvs. fokal spasticitet i övre extremiteter eller spetsfot till följd av spastisk cerebral pares hos barn. Vid samtidig behandling av både övre och nedre extremiteterna får den totala dosen av Dysport som ska injiceras per behandlingstillfälle inte överstiga 30 enheter/kg eller 1000 enheter, beroende på vilket som är lägst. Upprepad behandling av både övre och nedre extremiteterna övervägs när effekten av en tidigare injektion har minskat, men inte tidigare än 12–16 veckor efter föregående behandlingstillfälle. Den optimala tiden för upprepande av behandling väljs baserat på individuella framsteg och behandlingssvar.

Administreringsätt

Vid behandling av fokal spasticitet i samband med spetsfot eller fokal spasticitet i övre extremiteter eller en kombination av dessa hos barn med cerebral pares, upplöses Dysport i natriumkloridinjektionslösningen (0,9 %) (se även avsnitt 6.6) och injiceras intramuskulärt i musklerna beskrivna ovan.

Spastisk torticollis

Dosering

De rekommenderade doserna gäller för vuxna patienter i alla åldrar, förutsatt att de är normalviktiga och inte har tecken på låg halsmuskelmassa.

En reducerad dos kan krävas om patienten är uppenbart underviktig eller till äldre där reducerad muskelmassa kan förekomma.

Den initiala rekommenderade dosen är 500 enheter, vilken ska ges som en uppdelad dos och injiceras i de två eller tre mest aktiva halsmusklerna (musculus longus colli).

Vid efterföljande behandlingstillfällen kan doserna anpassas enligt klinisk respons och observerade biverkningar. De rekommenderade doserna är 250–1000 enheter. Doser inom den övre delen av detta intervall kan dock leda till ökning av biverkningar i synnerhet dysfagi. Den maximala dosen är 1000 enheter. Injektionerna kan upprepas ungefär var 16:e vecka eller vid lämplig tidpunkt för att upprätthålla responsen, men inte oftare än var 12:e vecka.

Vid rotationstorticollis administreras 500 enheter genom att injicera 350 enheter i musculus splenius capitis ipsilateralt till riktningen på hakans/huvudets rotation och 150 enheter i musculus sternocleidomastoideus kontralateralt till rotationen.

Vid laterocollis administreras 500 enheter genom att injicera 350 enheter i den ipsilaterala splenius capitis och 150 enheter i den ipsilaterala sternocleidomastoideus.

I fall där elevation av skuldran ingår, kan de ipsilaterala trapezius- eller levator scapulaemusklerna också kräva behandling om hypertrofi av muskeln är märkbar eller observeras vid undersökning med elektromyogram (EMG). När tre muskler måste injiceras rekommenderas att de 500 enheterna delas upp på följande sätt: 300 enheter i splenius capitis, 100 enheter i sternocleidomastoideus och 100 enheter i tredje muskeln.

Vid retrocollis administreras 500 enheter genom att injicera 250 enheter i varje splenius capitis. Bilaterala injektioner i splenii kan öka risken för svaghet i halsmuskulaturen.

Vid alla andra former av torticollis krävs specialistkännedom och EMG för identifiering och behandling av de mest aktiva musklerna. EMG ska tillämpas diagnostiskt vid alla komplicerade fall av torticollis och vid omvärdering av icke-komplicerade fall då behandlingens effekt inte varit adekvat samt för vägledning vid injektioner i djup muskulatur eller hos överviktiga patienter vars halsmuskler är svåra att palpera.

Barn: Säkerhet och effekt för Dysport vid behandling av spastisk torticollis hos barn har inte fastställts.

Administreringsätt

Vid behandling av spastisk torticollis, upplöses Dysport i 1,0 ml koksaltlösning (0,9 %) för att erhålla en lösning som innehåller 500 enheter/ml. Dysport injiceras intramuskulärt som beskrivs ovan vid behandling av spastisk torticollis.

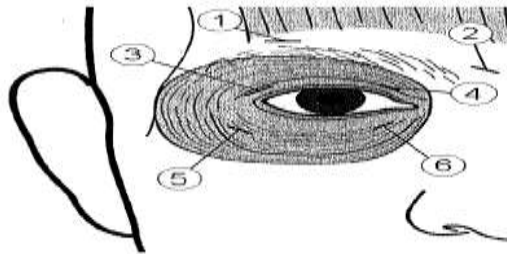
Blefarospasm och hemifacial spasm

Dosering

I kliniska studier där benign essentiell blefarospasm (BEB) behandlades med olika doser av Dysport var 40 enheter per öga en signifikant effektiv dos. En dos på 80 enheter per öga resulterade i längre varaktighet av effekten. Dock var förekomsten av biverkningar, särskilt ptos dosproportionell. Vid behandling av blefarospasm och hemifacial spasm får den maximala dosen inte överstiga 120 enheter per öga.

10 enheter (0,05 ml) ska injiceras mediant och 10 enheter (0,05 ml) ska injiceras lateralt vid övergången mellan den preseptala och orbitala delen av både den övre (3 och 4) och undre (5 och 6) orbikularismuskeln i varje öga.

För att minska risken för ptos, ska injektioner nära levator palpebrae superioris undvikas.



Vid injektion i det övre ögonlocket ska nålen riktas bort från centrum av ögonlocket för att undvika att träffa levatormuskeln. Bilden hjälper till att illustrera injektionsställena för dessa injektioner. Lindring av symtomen kan förväntas börja inom 2–4 dagar med maximal effekt inom två veckor.

Injektionerna ska upprepas ungefär var 12:e vecka eller så ofta som behövs för att förhindra återfall av symtomen, men inte oftare än var 12:e vecka. Om doser ges så ofta men svaret i början av behandlingen är otillräckligt kan dosen per öga behöva ökas till 60 enheter: 10 enheter (0,05 ml) mediant och 20 enheter (0,1 ml) lateralt, eller till 80 enheter: 20 enheter (0,1 ml) mediant och 20 enheter (0,1 ml) lateralt eller maximalt upp till 120 enheter: 20 enheter (0,1 ml) mediant och 40 enheter (0,2 ml) lateralt ovanför och under varje öga på det sätt som tidigare beskrivits. Injektioner kan även ges i musculus epicranii ovanför ögonbrynen (1 och 2) om spasmer i detta område stör synen.

Vid ensidig blefarospasm ska injektionerna begränsas till det drabbade ögat. Hemifacial spasm ska behandlas på samma sätt som vid ensidig blefarospasm. De rekommenderade doserna är lämpliga för vuxna i alla åldrar inklusive äldre.

Barn: Säkerhet och effekt för Dysport vid behandling av blefarospasm och hemifacial spasm hos barn har inte fastställts.

Administreringsätt

Vid behandling av blefarospasm och hemifacial spasm upplöses Dysport i 2,5 ml natriumkloridinjektionslösning (0,9 %) för att erhålla en lösning som innehåller 200 enheter/ml av Dysport. Dysport ges som subkutan injektion medialt och lateralt vid övergången mellan den preseptala och orbitala delen av både den övre och undre orbikularismuskeln i ögat.

Hyperhidros i axillerna

Dosering

Den rekommenderade initiala dosen är 100 enheter per axill. Om den önskade effekten ej uppnås, kan upp till 200 enheter per axill administreras vid efterföljande injektioner. Injektionsområdet ska fastställas på förhand med hjälp av jodfärgning. Båda axillerna rengörs och desinficeras. 10 enheter injiceras intradermalt på tio ställen i varje axill dvs. 100 enheter per axill. Maximal effekt uppnås inom två veckor. I de flesta fallen kommer den rekommenderade dosen att medföra adekvat hämning av svettsekretion i 48 veckor. Tidpunkten för upprepad behandling ska bestämmas individuellt, när patientens svettsekretion har återgått till normal nivå, men inte tidigare än 12 veckor efter föregående behandlingstillfälle. Det finns tecken på kumulativ effekt vid upprepade doser och behandlingstidpunkten för en given patient ska därför utvärderas individuellt. Den maximala dosen får inte överstiga 200 enheter per axill.

Barn: Säkerhet och effekt för Dysport vid behandling av hyperhidros i axillerna hos barn har inte studerats.

Administreringsätt

Vid behandling av hyperhidros i axillerna upplöses Dysport i 2,5 ml natriumkloridlösning (0,9 %), som ger en lösning innehållande 200 enheter/ml Dysport. Dysport administreras intradermalt på tio ställen per axill.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar som beror på att toxinets effekter har spridits till ställen som ligger långt från administreringsstället har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan uppvisa överdriven muskelsvaghet. Risken för sådana oönskade effekter kan minskas genom användning av lägsta effektiva dos och genom att inte överskrida de rekommenderade maximala doserna.

I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats efter behandling med botulinumtoxin A eller B, ibland i samband med dysfagi, pneumopati (inklusive men ej begränsat till dyspné, andningsinsufficiens, andningsstillestånd) och/eller hos patienter med betydande asteni.

Patienter med störningar i form av nedsatt neuromuskulär överföring, svårighet att svälja eller att andas har större risk att drabbas av dessa effekter. Hos dessa patienter måste behandlingen ges under överinseende av specialist och endast om nyttan av behandlingen är större än risken.

Dysport ska ges med försiktighet till patienter med tidigare sväljnings- eller andningssvårigheter, eftersom dessa problem kan förvärras vid spridning av effekten av toxinet till de relevanta musklerna. Aspiration har uppträtt i sällsynta fall och är en risk när man behandlar patienter som har kronisk respiratorisk sjukdom.

Dysport ska alltid användas med försiktighet och under noggrann övervakning hos patienter med subklinisk eller klinisk evidens av markant nedsatt nervimpulsöverföring i neuromuskulär synaps (t ex myasthenia gravis). Dessa patienter kan ha en ökad känslighet för läkemedel som Dysport, vilken kan resultera i ökad muskelsvaghet.

Rekommenderad dosering och administreringsfrekvens för Dysport får inte överskridas (se avsnitt 4.2).

Patienter och deras vårdgivare ska informeras om att patienten behöver omedelbar läkarvård om svälj-, tal- eller andningssvårigheter uppstår.

Behandling av vuxna patienter med fokal spasticitet i nedre extremiteterna ska ske med försiktighet, särskilt äldre patienter som kan ha en ökad risk att falla.

I placebokontrollerade kliniska studier där patienter behandlades för spasticitet i nedre extremiteterna inträffade fall hos 9,4 % (Dysport 1000 enheter), 6,3 % (Dysport 1500 enheter) och 3,7 % (placebo) av patienterna.

Dysport ska inte användas för att behandla spasticitet hos patienter som har utvecklat permanent kontraktur.

Liksom med andra intramuskulära injektioner, bör Dysport endast användas när det är absolut nödvändigt hos patienter med förlängd blödningstid, infektioner eller inflammation vid injektionsstället.

Dysport är endast avsett för behandling av en enskild patient vid ett behandlingstillfälle. Överblivet läkemedel ska kasseras enligt anvisningar i avsnitt 6.6 (Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering). Särskilda försiktighetsåtgärder ska vidtas vid beredning och administrering av läkemedlet samt vid inaktivering och destruktion av oanvänd beredd lösning (se avsnitt 6.6).

I spastisk torticollis är dysfagi dosrelaterad och förekom mest frekvent efter injektion i musculus sternocleidomastoideus. Mjuk föda kan vara nödvändig tills symtomen försvinner.

Denna produkt innehåller en liten mängd humant albumin. Risken för virusinfektion kan inte med absolut säkerhet undvikas vid användning av humant blod eller blodprodukter.

Antikropps bildning mot botulinumtoxin har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått Dysport. Kliniskt kan bildning av neutraliserande antikroppar misstänkas vid påtagligt försämrad effekt av behandlingen eller vid behov av ständigt ökade doser.

Pediatrik användning

Vid behandling av spasticitet hos barn med cerebral pares, ska Dysport endast användas hos barn över 2 års ålder. Rapporter efter marknadsintroduktion om möjlig avlägsen spridning av toxin har i väldigt sällsynta fall rapporterats hos barn med andra sjukdomar, främst CP-skada. I allmänhet har dosen som används i dessa fall varit högre än den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.8).

Det har förekommit sällsynta rapporter om dödsfall, i vissa fall förknippade med aspirationspneumoni hos barn med allvarlig CP-skada efter behandling med botulinumtoxin. Dessa fall inkluderar också användning som avviker från indikationen (t.ex. användning i nacken). Extrem försiktighet ska iakttagas vid behandling av barn som har betydande neurologisk skada, dysfagi, eller nyligen har haft aspirationspneumoni eller lungsjukdom. Behandling ska endast ges till patienter med dålig hälsa om den potentiella nyttan för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av botulinumtoxin kan förstärkas av läkemedel som direkt eller indirekt påverkar den neuromuskulära synapsen och sådana läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med botulinumtoxin. Detta gäller även för polymyciner, tetracykliner och linkomycin. Muskelavslappnande medel ska även användas med försiktighet; t.ex. kan den initiala dosen reduceras eller preparat med kortare verkningsstid användas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av *Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutininkomplex hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling, annat än vid höga doser som orsakar toxicitet hos modern (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Dysport ska användas under graviditet endast om fördelarna överväger eventuella risker för fostret. Försiktighet ska iakttas ifall läkemedlet ordineras till gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om *Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutininkomplex utsöndras i modersmjölk. Utsöndringen av *Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutininkomplex i mjölk har inte studerats hos djur. Användning av *Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutininkomplex kan inte rekommenderas vid amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns en potentiell risk för muskelsvaghet och synrubbningar som, om de uppstår, tillfälligt kan försämra förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Cirka 28 % av de patienter som behandlades med Dysport i kliniska studier upplevde biverkningar.

Generellt

Följande biverkningar observerades hos patienter som behandlades för ett flertal indikationer inkluderande blefarospasm, hemifacial spasm, torticollis, spasticitet till följd av cerebral pares, spasticitet i övre och nedre extremiteterna hos vuxna och hyperhidros i axillerna.

Biverkningar som beror på att toxinets effekt har spridits långt från injektionsstället har mycket sällan rapporterats (överdriven muskelsvaghet, dysfagi, aspirationspneumoni, som kan leda till döden) (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Neuralgisk amyotrofi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Klåda
	Sällsynta	Utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, trötthet, influensaliknande symtom, smärta/blåmärken på injektionsstället

Dessutom rapporterades följande biverkningar som är typiska för en viss indikation:

Symtomatisk behandling av fokal spasticitet hos vuxna

Övre extremiteterna

Följande biverkningar observerades hos vuxna patienter som behandlats med Dysport för symtomatisk behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Dysfagi*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvaghet, muskuloskeletal smärta, smärta i extremiteter
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Som väntat i samband med all injektionsbehandling har reaktioner vid injektionsstället (t.ex. smärta, erytem, svullnad osv.) rapporterats efter injektion, asteni, trötthet, influensaliknande symtom.

*Frekvensen för dysfagi härstammar från sammanslagna data från öppna studier. I dubbelblinda studier observerades inte dysfagi vid indikationen symtomatisk behandling av spasticitet i övre extremiteter hos vuxna.

Nedre extremiteterna

Följande biverkningar observerades hos vuxna patienter som behandlats med Dysport för symtomatisk behandling av fokal spasticitet i nedre extremiteterna.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Magtarmkanalen	Vanliga	Dysfagi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvaghet, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, trötthet, influensaliknande sjukdom, reaktioner vid injektionsstället (smärta, blåmärken, utslag, klåda)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Fall

Samtidig behandling av övre och nedre extremiteterna med Dysport med en total dos på upp till 1500 enheter är inte associerad med säkerhetsfynd utöver de som förväntas från att enbart behandla musklerna i antingen övre- eller nedre extremiteterna.

Fokal spasticitet hos barn med cerebral pares som är 2 år eller äldre

Spetsfot till följd av cerebral pares hos ambulanta barn

Följande biverkningar observerades hos barn som behandlats med Dysport för indikationen spasticitet i nedre extremiteterna på grund av cerebral pares.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Influensaliknande symtom, reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, erytem och blåmärken), onormal gång, trötthet
	Mindre vanliga	Asteni
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Fall

Övre extremiteterna hos barn med cerebral pares

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvaghet, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Influensaliknande symtom, trötthet, reaktion vid injektionsstället (eksem, blåmärken, smärta, svullnad, utslag)
	Mindre vanliga	Asteni

Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
-------------------------	---------	--------

Samtidig behandling av spetsfot till följd av cerebral pares hos ambulanta barn och de övre extremiteterna

Data från placebokontrollerade kliniska studier är inte tillgängliga. Baserat på tillgängliga data är mängden av behandlingsrelaterade biverkningar inte större än vid behandling av enbart musklerna i de övre eller nedre extremiteterna då doser upp till 30 enheter/kg eller 1000 enheter, beroende på vilket som är lägst, används.

Spastisk torticollis

Följande biverkningar observerades hos patienter som behandlats med Dysport för spastisk torticollis.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel, facialispares
Ögon	Vanliga	Dimsyn, nedsatt synskärpa
	Mindre vanliga	Dubbelseende, ptos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dysfoni, dyspné
	Sällsynta	Aspiration
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Dysfagi, muntorrhet
	Mindre vanliga	Illamående
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelsvagheter
	Vanliga	Nacksmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta i extremiteter, stelhet
	Mindre vanliga	Muskelatrofi, funktionsstörning i käken

I spastisk torticollis är dysfagi dosrelaterad och förekom mest frekvent efter injektion i musculus sternocleidomastoideus. Mjuk föda kan vara nödvändig tills symtomen försvinner, se avsnitt 4.4.

Blefarospasm och hemifacial spasm

Följande biverkningar observerades hos patienter som behandlats med Dysport för blefarospasm eller hemifacial spasm.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Facialis pares
	Mindre vanliga	Förlamning i 7:e kranialnerven
Ögon	Mycket vanliga	Ptos
	Vanliga	Dubbelseende, torra ögon, ökad lakrimation
	Sällsynta	Ögonmuskelpares
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ögonlockssvullnad
	Sällsynta	Entropion

Biverkningar kan uppkomma som en följd av djupa eller felplacerade injektioner av Dysport, vilket kan leda till övergående förlamning av andra närliggande muskler.

Hyperhidros i axillerna

Följande biverkningar observerades hos patienter som behandlats med Dysport för hyperhidros i axillerna.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Yrsel, parestesier, huvudvärk, ofrivillig muskelkramp i ögonlock
Blodkärl	Mindre vanliga	Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Näsblod
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ökad svettning i andra hudpartier
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Smärta i skuldror, överarm eller nacke, myalgi i skuldra och vad

Erfarenhet efter godkännandet för försäljning

Biverkningsprofilen som rapporterats till företaget efter godkännandet för försäljning avspeglar produktens farmakologi och biverkningar som observerats vid kliniska studier.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Hypestesi

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Höga doser kan orsaka påtaglig neuromuskulär paralyt långt från injektionsstället. Överdoser kan leda till en ökad risk för att neurotoxin kommer in i blodomloppet och kan orsaka komplikationer liknande effekterna av oral botulinumförgiftning (t.ex. dysfagi och dysfoni).

Respiratorisk support kan behövas ifall för höga doser orsakar paralyt av andningsmusklerna.

Allmänt stödjande vård rekommenderas. Vid fall av överdosering ska patienten övervakas avseende tecken och/eller symtom på uttalad muskelsvaghet eller muskelparalys. Symtomatisk behandling ska sättas in om nödvändigt.

Symtom på överdosering uppkommer inte alltid direkt efter injektionen. Vid händelse av oavsiktlig injektion eller oralt intag ska patienten övervakas medicinskt i flera veckor avseende alla tecken och/eller symtom på uttalad muskelsvaghet och/eller muskelparalys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga perifert verkande muskelavslappande medel,
ATC-kod: M03A X01

Clostridium botulinum toxin typ A hemagglutinin-komplex blockerar perifer kolinerg nervimpuls vid neuromuskulär synaps genom presynaptisk verkan vid frisättningen av acetylkolin. Toxinet verkar i nervändan genom att blockera de kalciumreglerande processerna som medför frisättning av transmittorer. Det påverkar ej den postganglionära kolinerga eller sympatiska nervimpulsöverföringen.

Toxinets verkan involverar ett initialt bindningssteg varvid toxinet snabbt binder sig till det presynaptiska nervmembranet. Därefter sker ett internaliseringssteg då toxinet passerar det presynaptiska membranet utan att förorsaka paralys. Slutligen förhindrar toxinet frisättning av acetylkolin genom att avbryta den Ca^{2+} -medierade mekanismen för frigörelse av acetylkolin och minskar därmed ändplattepotential och förorsakar paralys.

Återhämtning av impulsöverföring sker efterhand som nya nervändar växer ut och får kontakt med postsynaptiska nervändplattan. Denna process tar 6–8 veckor hos försöksdjur.

Symtomatisk behandling av fokal spasticitet hos vuxna

Övre extremiteterna

Effekt och säkerhet hos Dysport vid behandling av spasticitet i övre extremiteterna utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie som inkluderade 238 patienter (Dysport behandling 159 och placebo 79) med spasticitet i övre extremiteterna minst 6 månader efter stroke eller traumatisk hjärnskada. I denna studie var orsaken till spasticiteten stroke hos 90,3 % av patienterna och traumatisk hjärnskada hos 9,7 % av patienterna.

Den primära effektvariabeln var muskeltonus i den primära målmuskelgruppen (PTMG) vid vecka 4, vilken mättes enligt MAS-skalan (Modified Ashworth Scale) och den första sekundära effektvariabeln var behandlingsresponsens PGA (Physician Global Assessment). De huvudsakliga resultaten vid vecka 4 och vecka 12 visas nedan:

	Vecka 4	Vecka 12
--	---------	----------

	Placebo (N=79)	Dysport (500 enheter) (N=80)	Dysport (1000 enheter) (N=79)	Placebo (N=79)	Dysport (500 enheter) (N=80)	Dysport (1000 enheter) (N=79)
Genomsnittlig förändring*** från baslinjen i PTMG- muskeltonus enligt MAS- poäng	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n=75	-0,7** n=76	-0,8** n=76
Genomsnittligt PGA för respons på behandling	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n=75	0,5 n=76	1,0* n=76
Genomsnittlig förändring*** från baslinjen i muskeltonus i handledens flexorer enligt MAS-poäng	-0,3 n=54	-1,4** n=57	-1,6** n=58	-0,3 n=52	-0,7* n=54	-0,9* n=56
Genomsnittlig förändring*** från baslinjen i muskeltonus i fingrets flexorer enligt MAS-poäng	-0,3 n=70	-0,9* n=66	-1,2** n=73	-0,1 n=67	-0,4* n=62	-0,6* n=70
Genomsnittlig förändring*** från baslinjen i muskeltonus i armbågens flexorer enligt MAS-poäng	-0,3 n=56	-1,0* n=61	-1,2** n=48	-0,3 n=53	-0,7* n=58	-0,8* n=46
Genomsnittlig förändring*** från baslinjen i muskeltonus i skuldrans extensorer enligt MAS-poäng (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; ***Minsta kvadratmedelvärde (1) Inga statistiska tester utförda på grund av låg frekvens i behandlings- och placebogrupperna						

För att undersöka behandlingens effekt på funktionsnedsättning användes DAS-skalan (Disability Assessment Scale).

Den andra sekundära effektvariabeln var den genomsnittliga förändringen från baslinjen för det huvudsakliga behandlingsmålet (PPT) mätt på DAS-skalan. Vid vecka 4 observerades en viss förbättring av den genomsnittliga förändringen från baslinjen för PPT på DAS-skalan i de grupper som fick Dysport-behandling jämfört med placebogruppen, men förändringen var inte statistiskt signifikant. Respondenter (patienter som uppnådde en grads förbättring eller mer) för PPT (patienter i ITT-gruppen) enligt DAS-skalan var en tertiär effektvariabel. Resultaten av denna analys visas nedan:

Behandlingsgrupp	Vecka 4 % respondenter	Vecka 12 % respondenter
Dysport 500 U	50,0 n=80 p=0,13	41,3 n=76 p=0,11
Dysport 1000 U	62,0 n=78 p=0,0018	55,7 n=76 p=0,0004
Placebo	39,2	32,9

	n=79	n=75
--	------	------

*Områden inkluderade i DAS: hygien, extremiteternas position, påklädning och smärta.

Både 500 enheter och 1000 enheter resulterade i statistiskt signifikant förbättring i vinkel och grad av spasticitet vid vecka 4 i alla muskelgrupper (fingrets, handledens eller armbågens flexormuskler) jämfört med placebo, vilket bedömdes enligt Tardieu-skalan. Minskningen i spasticitetsgrad var signifikant även vid vecka 12 för alla muskelgrupper för dosen 1000 enheter jämfört med placebo.

Dysport 1000 U gav statistiskt signifikant förbättring av aktivt rörelseomfång (AROM, active range of motion) med kliniskt betydelsefulla skillnader i armbåge (+18,3 grader), handled (+35,2 grader) och fingermuskler (+11,8 grader) vid vecka 4, medan placebogrupperna inte visade några förbättringar. Dysport 500 U visade liknande förbättring för fingermusklernas AROM.

Förbättring i patientens användning av stödskena var statistiskt signifikant större i behandlingsgrupperna med Dysport 1000 U och Dysport 500 U jämfört med placebogrupperna vid vecka 4 och 12.

I en efterföljande öppen förlängningsstudie gavs fortsatt behandling baserat på det kliniska behovet tidigast efter 12 veckor. Då även musklerna i skuldran injicerades kunde doser högre än 1000 enheter och upp till 1500 enheter användas. Patienter med samtidig spasticitet i de nedre extremiteterna kunde få en injektion om 500 enheter i de nedre extremiteterna som skulle behandlas i tillägg till de 1000 enheter som gavs i de övre extremiteterna, så att den totala dosen var 1500 enheter. Vid upprepad administrering kvarstår effekten av Dysport i upp till 1 år på MAS-skalan (75–80 % respondenter i den öppna studien och 75 % i den placebokontrollerade studien) och på PGA-skalan då injektionen ges i musklerna i de övre extremiteterna. Effekten av Dysport på passiva funktioner (mätt med DAS-skalan), spasticitet (mätt med Tardieu-skalan), aktivt rörelseomfång (AROM) och användning av stödskena bibehölls eller förbättrades också.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i förändringen från baslinje vid studieslut eller det studiebesök där patienten drog sig ur studien före studieslut mellan Dysport 500 U-, Dysport 1000 U- och placebogrupperna då hälsa och livskvalitet mättes med Short Form Health Survey®(SF-36) och European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) QoL-frågeformulären.

Nedre extremiteterna

Effekt och säkerhet av Dysport vid behandling av spasticitet i nedre extremiteterna utvärderades i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie som inkluderade 385 patienter med stroke eller hjärnskada som hade spasticitet i nedre extremiteterna (255 behandlades med Dysport och 130 med placebo). Primär effektvariabel var fotledens MAS-poäng.

En total volym på 7,5 ml av Dysport 1000 enheter (N=127), Dysport 1500 enheter (N=128) eller placebo (N=128) fördelades mellan gastrocnemius och soleusmusklerna och minst en annan muskel i nedre extremiteterna baserat på kliniska symtom.

Vid bedömning av MAS-poäng för fotleden med knät utsträckt (omfattande alla plantarflexorer), observerades signifikant förbättring i gruppen som fick 1500 enheter. Vid bedömning av MAS-poäng för fotleden med knät böjt (omfattande alla plantarflexorer förutom gastrocnemius),

observerades statistiskt signifikant förbättring både i gruppen som fick 1000 enheter och i gruppen som fick 1500 enheter.

Förbättring av spasticitetens svårighetsgrad i fotleden visades också med Tardieu-skalan vid doser på 1000 enheter och 1500 enheter. Dysportbehandlingen förknippades också med statistiskt signifikant klinisk förbättring vid båda doserna mätt enligt PGA-skalan (Physician Global Assessment).

Efter studiens avslut deltog 345 patienter i en öppen förlängningsstudie i vilken patienterna gavs en Dysportdos på 1000 enheter eller 1500 enheter baserat på kliniskt behov. Patienter med samtidig spasticitet i de övre extremiteterna kunde få en injektion om 500 enheter i de övre extremiteterna som skulle behandlas i tillägg till de 1000 enheter som gavs i de nedre extremiteterna, så att den totala dosen var 1500 enheter. Förbättringar i effektparametrar (MAS, PGA och Tardieu-skalan) som setts efter 4 veckors dubbelblind behandling med Dysport i nedre extremiteterna visade fortsatt förbättring under upprepad behandling. Förbättring av gånghastighet observerades inte efter en enskild behandling i den dubbelblinda studien men kunde ses efter upprepad behandling.

Spetsfot till följd av spastisk cerebral pares hos ambulanta barn som är 2 år eller äldre

En dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie (studie Y-55-52120-141) utfördes med barn med spetsfot till följd av spastisk cerebral pares. I studien deltog totalt 235 patienter med en MAS-grad på minst 2 och en del av patienterna hade fått tidigare behandling med botulinumtoxin. I studien fick patienterna antingen Dysport 10 enheter/kg/nedre extremitet, Dysport 15 enheter/kg/nedre extremitet eller placebo. Fyrtioen procent av patienterna behandlades bilateralt vilket gav en total dos av Dysport på antingen 20 enheter/kg eller 30 enheter/kg. Den primära effektvariabeln var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i MAS-grad för ankelns plantarflexorer vid vecka 4. De sekundära effektvariablerna var poängmedelvärdet på PGA-skalan ((Physicians Global Assessment) och poängmedelvärdet på GAS-skalan (Goal Attainment Scaling) vid vecka 4. Patienterna följdes upp under minst 12 veckor efter behandlingen och upp till högst 28 veckor. Efter studieslut hade patienterna möjlighet att delta i en öppen förlängningsstudie (studie Y-55-52120-147).

Förändring i MAS-poäng från baslinjen vid vecka 4 och vecka 12, PGA- och GAS-poäng vid vecka 4 och vecka 12 (intent-to-treat [ITT] populationen)

Parameter	Placebo (N=77)	DYSPORT	
		10 U/kg/nedre extremitet (N=79)	15 U/kg/nedre extremitet (N=79)
Genomsnittlig förändring*** från baslinjen i MAS-poäng för ankelns plantarflexorer			
Vecka 4	-0,5	-0,9 **	-1,0 ***
Vecka 12	-0,5	-0,8 *	-1,0 ***
Genomsnittligt *** PGA, respons på behandling			
Vecka 4	0,7	1,5 ***	1,5 ***
Vecka 12	0,4	0,8 *	1,0 **
Genomsnittliga GAS-poäng [a]			
Vecka 4	46,2	51,5 ***	50,9 **

Vecka 12	45,9	52,5 ***	50,5 *
* p≤ 0,05; ** p≤ 0,003; *** p≤ 0,0006 jämfört med placebo; ****Minsta kvadratmedelvärde			
[a] GAS-poäng mäter utveckling mot mål som valdes ut vid baslinjen från en lista med tolv kategorier. De fem vanligast valda målen var förbättrat gångmönster (70,2 %), förbättrad balans (32,3 %), minskat antal fall (31,1 %), minskat antal snubblingar (19,6 %) och förbättrad uthållighet (17,0 %)			

I studien observerades förbättring av spasticiteten i ankelns plantarflexorer, vilket bedömdes enligt Tardieu-skalan. Förbättringen av spasticitetsgraden (Y) var statistiskt signifikant jämfört med placebo i både gruppen som behandlades med 10 enheter/kg/nedre extremitet och gruppen som behandlades med 15 enheter/kg/nedre extremitet Dysport vid vecka 4 och vecka 12. Dessutom var "angle of catch" (Xv3) signifikant för gruppen som behandlades med 10 enheter/kg/nedre extremitet Dysport vid vecka 12 och vid både vecka 4 och vecka 12 för gruppen som behandlades med 15 enheter/kg/nedre extremitet Dysport.

Båda Dysport-behandlingsgrupperna (10 enheter/kg/nedre extremitet och 15 enheter/kg/nedre extremitet) visade en signifikant förbättring från baslinjen i totala värdet på OGS (Observational Gait Scale) vid vecka 4 jämfört med placebo. En statistiskt signifikant högre andel av patienterna visade även respons på behandling med avseende på initial fotkontakt (mätt på OGS-skalan) vid vecka 4 och vecka 12.

Föräldrarna fyllde i livs kvalitetsmätaren (Paediatric Quality of Life Inventory) för barn med cerebral pares i den sjukdomsspecifika modulen. Det fanns en statistiskt signifikant förbättring jämfört med baslinjen gällande trötthet vid vecka 12 i grupperna som behandlades med 10 enheter/kg/nedre extremitet respektive 15 enheter/kg/nedre extremitet Dysport jämfört med placebo. Inga andra statistiskt signifikanta förbättringar i poäng observerades i de andra modulerna.

Efter studieslut inkluderades 216 patienter i en öppen förlängningsstudie (studie Y-55-52120-147), där de hade möjlighet att få upprepade behandling baserat på kliniskt behov. Injektioner givna i både distala (gastrocnemius, soleus och tibialis posterior) och proximala (muskler på baksidan av låret och lårets adduktormuskel) muskler, inklusive flernivåinjektioner, var möjliga. Effekt mätt på MAS-, PGA- och GAS-skalorna observerades högst i upp till ett år i samband med upprepade behandlingar.

Fokal spasticitet i övre extremiteterna hos barn med cerebral pares som är 2 år eller äldre

Effekt och säkerhet av Dysport vid behandling av spasticitet i övre extremiteter hos barn utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, multicenterstudie där doser på 8 enheter/kg och 16 enheter/kg gavs i den övre extremiteter som valts att behandlas i studien och jämfördes med en kontrollgrupp som behandlades med en lägre dos på 2 enheter/kg. Totalt randomiserades 212 patienter med spasticitet i övre extremiteterna på grund av cerebral pares som hade en MAS (Modified Ashworth Score) -grad på minst 2 i den primära målmuskelgruppen; en del av patienterna hade fått tidigare behandling med botulinumtoxin.

Efter den första behandlingen, kunde upp till 3 ytterligare behandlingar av Dysport administreras vid planerade doser på antingen 8 enheter/kg eller 16 enheter/kg, men undersökaren kunde även öka eller minska dosen (men inte överstiga 16 enheter/kg).

Den totala dosen av Dysport injicerades intramuskulärt i de musklerna som skulle behandlas i övre extremiteterna antingen i PTMG i armbågens eller handledens flexorer, såväl som i andra muskler i övre extremiteterna enligt sjukdomsbilden. Högst 0,5 ml fick administreras per injektionsställe, men fler än ett injektionsställe per muskel var tillåtet.

Den primära effektvariabeln var genomsnittlig förändring från baslinjen i MAS-poäng för PTMG vid vecka 6. Sekundära effektvariabler var medelvärdet på PGA-skalan (Physicians Global Assessment) och medelvärdet på GAS-skalan (Goal Attainment Scale) vid vecka 6.

Förändring av MAS-poäng från baslinjen för den primära målmuskelgruppen (PTMG) vid vecka 6 och 16, PGA- och GAS-poäng vid vecka 6 och 16 – Behandlingscykel 1 (MITT-population)

	Dysport 2 U/kg (N=71)	Dysport 8 U/kg (N=70)	Dysport 16 U/kg (N=71)
MAS-poäng för PTMG			
Vecka 6			
LS medeländring (95 % CI)	-1,4 (-1,7, -1,2)	-1,9 (-2,1, -1,6)	-2,2 (-2,4, -2,0)
Skillnad till dosen 2 U/kg (95 % CI)		-0,4 (-0,8, -0,1)	-0,8 (-1,1, -0,5)
p-värde		0,0093	<0,0001
Vecka 16			
LS medeländring (95 % CI)	-0,9 (-1,2, -0,7)	-1,3 (-1,5, -1,0)	-1,5 (-1,7, -1,2)
Skillnad till dosen 2 U/kg (95 % CI)		-0,3 (-0,7, 0,0)	-0,8 (-1,1, -0,5)
p-värde		0,0573	0,0008
MAS behandlingsrespons, vecka 6			
förbättring \geq 1 grad			
Antal patienter (%)	56 (78,9)	61 (87,1)	66 (93,0)
Oddsquot mot 2 U/kg (95 % CI)		1,7 (0,7, 4,2)	4,6 (1,4, 15,4)
p-värde		0,2801	0,0132
förbättring \geq 2 grader, n (%)			
Antal patienter (%)	32 (45,1)	47 (67,1)	55 (77,5)
Oddsquot mot 2 U/kg (95 % CI)		2,4 (1,2, 4,8)	4,3 (2,0, 9,0)
p-värde		0,0129	0,0001
förbättring \geq 3 grader, n (%)			
Antal patienter (%)	14 (19,7)	25 (35,7)	35 (49,3)
Oddsquot mot 2 U/kg (95 % CI)		2,3 (1,1, 5,1)	4,2 (1,9, 9,0)
p-värde		0,0326	0,0003
PGA-poäng			
Vecka 6			
LS medelvärde (95 % CI)	1,6 (1,4, 1,9)	2,0 (1,7, 2,2)	2,0 (1,7, 2,2)
Skillnad till dosen 2 U/kg (95 % CI)		0,3 (0,0, 0,7)	0,3 (0,0, 0,7)
p-värde		0,0445	0,0447
Vecka 16			
LS medelvärde (95 % CI)	1,6 (1,3, 1,8)	1,5 (1,3, 1,8)	1,7 (1,5, 2,0)
Skillnad till dosen 2 U/kg (95 % CI)		-0,1 (-0,4, 0,3)	0,2 (-0,2, 0,5)
p-värde		0,7797	0,3880
GAS-totalpoäng [a]			
Vecka 6			
LS medelvärde (95 % CI)	51,2 (48,8, 53,6)	51,4 (48,9, 53,8)	52,3 (49,8, 54,7)
Skillnad till dosen 2 U/kg (95 % CI)		0,2 (-3,2, 3,5)	1,1 (-2,2, 4,4)
p-värde		0,9255	0,5150
Vecka 16			
LS medelvärde (95 % CI)	53,3 (50,6, 56,1)	52,8 (50,1, 55,6)	54,6 (51,8, 57,4)

Skillnad till dosen 2 U/kg (95 % CI) p-värde		-0,5 (-4,3, 3,3) 0,7862	1,3 (-2,5, 5,0) 0,5039
LS= minsta kvadratmedelvärde			
PTMG: primär mål Muskelgrupp (armbågens flexorer eller handledens flexorer)			
[a] De fyra vanligast valda primära målen var att nå, att greppa ett föremål och att släppa taget, att använda extremiteten för att stabilisera övre extremitetens rörelse och att involvera påverkad arm i dagliga aktiviteter.			

Förbättring av spasticiteten i PTMG (armbågens flexorer och handledens flexorer) observerades, vilket bedömdes enligt Tardieu-skalan.

Förbättring av "angle of catch" (Xv3) i armbågens flexorer var statistiskt signifikant vid vecka 6 och 16 för Dysportdoser på 8 enheter/kg och 16 enheter/kg jämfört med en Dysportdos på 2 enheter/kg. Spasticitetsgraden (Y) var statistiskt signifikant vid vecka 6 och 16 med en Dysportdos på 16 enheter/kg, men inte med en Dysportdos på 8 enheter/kg.

I handledens flexorer observerades statistiskt signifikanta förbättringar i "angle of catch" (Xv3) och spasticitetsgraden (Y) med en Dysportdos på 16 enheter/kg vid vecka 6, men inte vid vecka 16. Ingen statistiskt signifikant förbättrad effekt observerades för Dysportdoser på 8 enheter/kg jämfört med Dysportdoser på 2 enheter/kg.

Resultaten för de primära och sekundära effektvariablerna stöddes också av de gynnsamma resultaten i modulen avseende livskvalitetsmätning (Pediatric Quality of Life Inventory) hos barn med cerebral pares.

Majoriteten av patienter som behandlades med Dysport i den första studieperioden fick upprepad behandling innan vecka 28 (62,3 % i gruppen som behandlades med Dysport 8 enheter/kg och 61,4 % i gruppen som behandlades med Dysport 16 enheter/kg), men fler än 24 % av patienterna i båda behandlingsgrupperna hade ännu inte behövt behandlas igen vid vecka 34.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Undersökningar där man använt I¹²⁵-märkt botulinumtoxin har visat att receptorbindningen är specifik. Dos-responsundersökningar hos apor har visat en fördröjning på 2–3 dagar vid låga doser och en maximal effekt observerades 5–6 dagar efter injektion. Verkningstiden som mättes som förändringar avseende fokusering av blicken samt muskelparalys varierade mellan 2 veckor och 8 månader. Detta mönster ses också hos människa och tillskrives bindningen av toxinet, transporten över nervmembranen och förändring i den neuromuskulära överföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en kronisk toxicitetsstudie utförd på råttor med doser upp till 12 enheter/djur observerades inte systemisk toxicitet. Reproduktionstoxikologiska studier på dräktiga råttor och kaniner med dagliga injektioner av *Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutininkomplex med doser på 79 enheter/kg hos råttor och 42 enheter/kg hos kanin resulterade inte i embryo/fetal toxicitet. Svår maternell toxicitet med implantationsförluster observerades hos båda arterna. *Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutininkomplex visade inga teratogena effekter hos råttor eller kaniner och ingen effekt sågs i pre- och postnatala studier på F1-generationen hos råttor. Fertiliteten hos hanar och honor var reducerad till följd av minskad parning på grund av muskelförlamning vid höga doser.

I en toxicitetsstudie med juvenila råttor som varje vecka behandlades med botulinumtoxin från avvänjningsålder på postnatal dag 21 upp till 13 veckors ålder (11 administreringar på 10 veckor upp till en total dos på ca 33 enheter/kg), vilket hos människa är jämförbart med administrering åt barn från 2 års ålder upp till ung vuxen ålder, observerades inga negativa effekter avseende postnatal tillväxt (inklusive skelettutvärdering), reproduktiv utveckling, neurologisk utveckling och neurologiskt betingad beteendeutveckling.

I prekliniska studier om reproduktionstoxicitet, juvenil toxicitet och kronisk toxicitet var de observerade effekterna begränsade till förändringar i injicerad muskel och berodde på verkningsmekanismen för *Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutininkomplex.

Administrering av *Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutininkomplex i ögat på kaniner orsakade inte ögonirritation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, humanalbumin

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten för pulver till injektionsvätska i oöppnad förpackning är 2 år.

Efter beredning har stabilitet påvisats i 24 timmar vid 2 °C–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser innan användning användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningstyp/förslutningstyp:

3 ml injektionsflaska av ofärgat typ I glas försluten med gummipropp och aluminiumkork.
Förpackning om 1 x 1, 2 x 1 och 20 x 1 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dysport pulver till injektionsvätska, som är ett vitt frystorkat pulver ska lösas upp före användning i 1 ml, 2,5 ml eller 5 ml 0,9 % koksaltlösning så att en lösning på 500, 200 eller 100 U/ml erhålls. Dysport ska spädas på lämpligt sätt och värmas till rumstemperatur. Den frilagda mittdelen av gummiproppen ska rengöras med alkohol innan nålen sticks in i septum. Nålstorleken 23 eller 25 ska användas. Dysport ska ges intramuskulärt, intradermalt eller subkutant.

Dysport-enheterna (U) är preparatspecifika och är inte utbytbara med andra botulinumprodukter.

Alla använda injektionsflaskor, sprutor och föremål med spill ska autoklaveras eller också ska kvarvarande botulinumtoxin A inaktiveras med hjälp av utspädd hypokloritlösning (0,5 %).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE-164 51 Kista
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13357

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.11.1998
Datum för den senaste förnyelsen: 13.6.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.1.2021