

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dysport 300 U injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Clostridium botulinum A-tyyppin toksini-hemagglutiniini-kompleksi 300 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.
- Virtsainkontinenssin hoito aikuisilla, joilla on (traumaattisesta tai ei-traumaattisesta) selkäydinvammasta tai multipeliskleroosista johtuva detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus ja jotka tekevät säännöllisesti puhtaita toistokatetreinteja.
- Primaarisen vakavan paikallishoidoille reagoimattoman kainaloiden liukahikoilun 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 300 yksikön injektiopulloa. Näillä tilavuuksilla saadaan pitoisuudet, jotka soveltuvat käytettäväksi kuhunkin käyttöaiheeseen (lukuun ottamatta detrusorin neurogeenisesta yliaktiivisuudesta johtuvaa virtsainkontinenssia, johon on erillinen ohje; ks. kohta 6.6).

Annos yksikköä /ml	Laimenninta*/ 300 yksikön injektiopullo
500	0,6 ml
200	1,5 ml
100	3 ml

*Säilöntäaineeton 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, liuos

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 sijaantiin, 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 injektioista. Suurin osa kliinisiin 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	Suosittu DYSPORT-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 säärilihäs (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 injektiosta.

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 300 U kuiva-aine liuotetaan natriumkloridi-injektioliuokseen (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-valmistetta. Katso suositeltu annostus seuraavasta taulukosta.

Lihäs	Suositelu annosväli lihasta kohden / alaraaja (yksikköä/painokilo)	Injektiokohtien lukumäärä lihasta kohden
Distaalinen		
Kaksoiskantalihas	5–15 U/kg	Enintään 4

(gastrocnemius)		
Leveä kantalihas (soleus)	4–6 U/kg	Enintään 2
Takimmainen säärihihas (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 kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista sai jatkohoitoa viikoilla 16–22; eräillä potilailla vaste kesti kuitenkin pidempään, 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-valmisteeseen 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-valmisteeseen 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	Suosittelun 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 injektion 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 injektion 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 injektion 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-injektioliuokseen (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 lihasmassan vähentymisestä. Pienempi annos voi olla tarpeen, jos potilas on huomattavan alipainoinen tai iäkäs potilas, jolla voi esiintyä lihasmassan vähentymistä.

Suosittelu alkuannos on 500 yksikköä jaettuna osiin ja injisointuna 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 epäkäslihak (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 diagnosoimiseen ja ei-komplisoitujen tapauksien uudelleenarvioimiseen silloin, kun hoitotulos ei ole ollut riittävä sekä injisointien ohjaamiseksi syviin lihaksiin tai kun on kyse ylipainoisista potilaista, joiden kaulalihakset ovat vain heikosti käsin tunnisteltavissa.

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

Antotapa

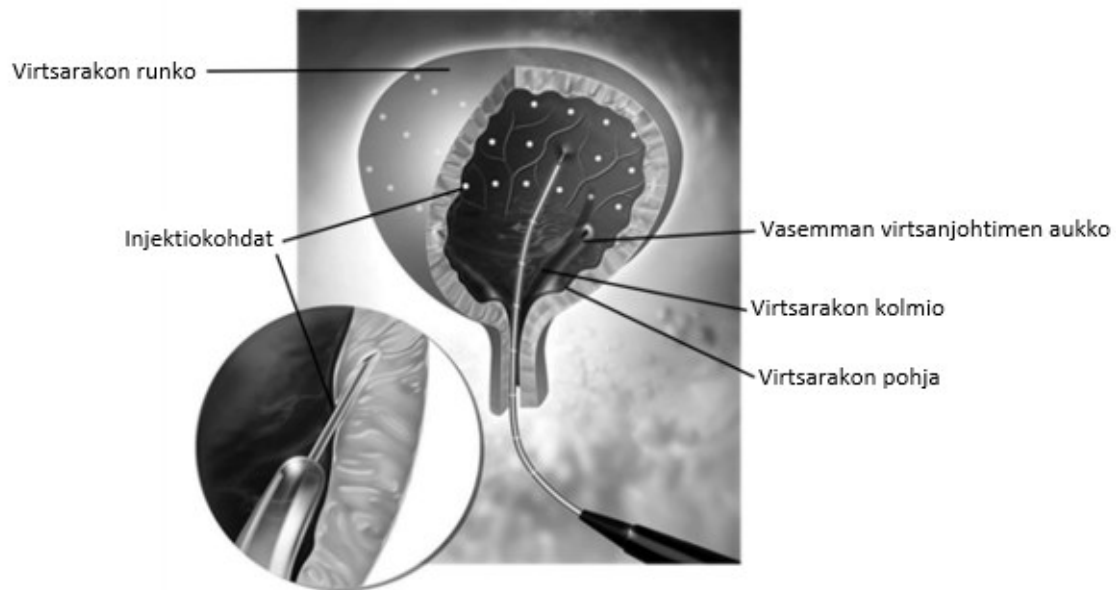
Hoidettaessa spastista tortikollista Dysport 300 U kuiva-aine liuotetaan 0,6 ml:aan keittosuolaliuosta (0,9 %), jolloin saadaan liuos joka sisältää 500 yksikköä/ml Dysportia. Dysport annetaan lihaksensisäisenä injektiona, kuten edellä hoidettaessa spastista tortikollista.

De trus orin ne urogeenisesta yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi

Annostus

Suosittelut annokset on 600 yksikköä. Jos vaste ei ole riittävä tai jos taudinkuva on vaikea (esim. oireiden ja löydösten vaikeusasteen ja/tai urodynaamisten parametrien mukaan), voidaan käyttää 800 yksikön annosta.

Dysportia annetaan potilaille, jotka tekevät säännöllisesti puhtaita toistokatetrointeja. Kokonaisannos jaetaan 30 injektioon, jotka annetaan virtsarakon seinämälihakseen tasaisin välein välttämättä virtsarakon kolmiota. Dysport injisoidaan taipuisan tai jäykän kystoskoopin kautta noin 2 mm:n syvyyteen. Kuhunkin pistoskohtaan injisoidaan 0,5 ml. Viimeiseksi injisoidaan noin 0,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta, jotta varmistetaan koko annoksen antaminen.



Antibioottiprofylaksi aloitetaan paikallisten suositusten ja ohjeiden mukaisesti tai kliinisissä tutkimuksissa käytetyllä tavalla (ks. kohta 5.1).

Veren hyytymistä estävien lääkevalmisteiden käyttö on keskeytettävä vähintään 3 vuorokautta ennen Dysportin injisointia, ja käytön saa aloittaa uudelleen vasta injektion annon jälkeisenä päivänä. Pienimolekyylisiä hepariinia saa antaa 24 tuntia ennen Dysportin antoa, jos se on lääketieteellisesti aiheellista.

Ennen injektiota virtsaputkeen voidaan laittaa puudutetta tai liukastavaa geeliä helpottamaan kystoskoopin sisäänvientiä. Ennen injektiota voidaan tarvittaessa käyttää joko rakonsisäistä tippapuudutusta laimennetulla puudutusaineella (sedaation kanssa tai ilman) tai yleisanestesiaa. Tippapuudutusta käytettäessä puudutusliuos on dreneerattava ja rakko huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella ja dreneerattava uudelleen ennen valmisteen injisointia virtsarakon seinämälihakseen.

Ennen injisointia virtsarakkoon tiputetaan riittävän visualisoinnin saavuttamiseksi tarvittava määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta.

Kun kaikki 30 injektiota on annettu, virtsarakon seinämän visualisointiin käytetty 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos dreneerataan. Potilasta tarkkaillaan vähintään 30 minuuttia injektion jälkeen.

Vaikutus alkaa yleensä 2 viikon kuluessa hoidosta. Dysport-hoito toistetaan, kun aiemman injektion teho heikkenee, mutta ei ennen kuin 12 viikon kuluttua aiemmasta injektioista.

Kliinisissä tutkimuksissa Dysportilla hoidetuilla potilailla aika uusintahoitoon (ks. kohta 5.1) oli 39–47 viikkoa kuluttua (mediaani), mutta vaste voi kestää pidempäänkin, sillä yli 40 % potilaista ei saanut uusintahoittoa 48 viikkoon mennessä.

Lapset: Dysportin turvallisuutta ja tehoa lasten (alle 18-vuotiaiden) detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta johtuvan virtsainkontinenssin hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Dysport annetaan injektiona virtsarakon seinämälihakseen edellä kuvatun mukaisesti.

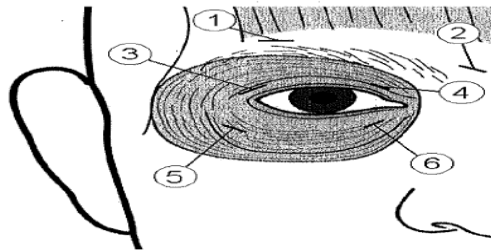
Hoidettaessa detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta johtuvaa virtsainkontinenssia Dysport liuotetaan natriumkloridi-injektioliuokseen (0,9 %) niin, että saadaan 15 ml liuosta, joka sisältää joko 600 yksikköä tai 800 yksikköä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

Blefarospasmi ja hemifasiaalispasmi

Annostus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hyvänlaatuista essentiaalia blefarospasmiä (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 blefarospasmia ja hemifasiaalista spasmia Dysport 300 U kuiva-aine liuotetaan 1,5 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 preseptaali- ja orbitaalikohtien liittymäkohtaan.

Kainaloiden liihakiloilu

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 liihakiloilun hoidossa lapsilla ei ole tutkittu.

Antotapa

Hoidettaessa kainaloiden liihakiloilua Dysport 300 U kuiva-aine laimennetaan 1,5 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.
- Virtsatieinfektio hoidettaessa detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta johtuvaa virtsainkontinenssia.

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 hermolihassohtumiseen 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 hermolihasliitoksessa (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 hengityshäiriötä.

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

Lumekontrolloidussa 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).

Silmien kuivuutta on raportoitu käytettäessä Dysportia silmänympärysaluulle (ks. kohta 4.8). Tähän haittavaikutukseen on tärkeä kiinnittää huomiota, sillä silmien kuivuus voi altistaa sarveiskalvon häiriöille. Suojaavat tipat, voiteet tai silmän sulkeminen silmäpeitteellä tai muulla tavoin voivat olla tarpeen sarveiskalvon häiriöiden estämiseksi.

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

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

Dysportia on käytettävä varoen, jos kohdelihaksessa on atrofiaa. Botuliinitoksiinin käytön jälkeen on raportoitu lihasatrofiaa (ks. kohta 4.8).

Hoidettaessa detrusorin neurogeenista yliaktiivisuutta toimenpiteeseen voi liittyä autonomista dysrefleksiaa. Välitön lääkärinhoito voi olla tarpeen.

Dysport on tarkoitettu vain yhden potilaan yhteen käsittelyyn. Käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää kappaleen 6.6 (Erityiset varotoimet hävittämiseksi 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 välttää 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.

Pediatrinen 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.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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. Lihasrelaksanteja 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).

Noim 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, kainaloiden liihakiloilu ja detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi.

Haittavaikutuksia, jotka aiheutuvat toksiinin vaikutuksen leviämisestä kauas injeksiopaikasta, 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 kudos	Melko harvinainen	Kutina
	Harvinainen	Ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus, väsymys, influenssan kaltaiset oireet ja injeksiokohdan kipu/mustelmat

Lisäksi seuraavia eri käyttöaiheille tyypillisiä haittavaikutuksia raportoitiin:

Fokaalisen spastisuuden oireenmukainen hoito aikuisilla

Yläraajat

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Dysfagia*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihashheikkous, muskuloskeletaalin kipu, raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	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 haittavaikutuksia esiintyi aikuispotilailla, joita hoidettiin Dysportilla käyttöaiheessa alaraajojen spastisuuden oireenmukainen hoito.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Dysfagia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasteikkous, lihaskivut
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	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, lihasteikkous
Munuaiset ja virtsatie	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	Lihasteikkous, 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 kliinisistä 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 harvinainen	Pahoinvointi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihasteikkous
	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 päänkieräjälihakseen. Pehmeä ruokavalio voi olla tarpeen, kunnes oireet häviävät, ks. kohta 4.4.

Detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektio ^{a,b} , bakteriuria ^a

Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Hypestesia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihashheikkous
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Hematuria ^a
	Melko harvinainen	Virtsaumpi ^c , verenvuoto virtsaputkesta, verenvuoto virtsarakosta
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume
	Melko harvinainen	Virtsarakon kipu ^a
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatit	Melko harvinainen	Autonominen dysrefleksia ^a

^aVoi liittyä toimenpiteeseen

^bKaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa avaintutkimuksissa virtsatieinfektioita raportoitiin kahden ensimmäisen viikon aikana hoidon jälkeen 4 %:lla Dysportia saaneista potilaista ja 6,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Virtsatieinfektio voi johtaa pyelonefriittiin.

^cVoi ilmetä, jos potilas ei katetroi riittävän säännöllisesti

Blefarospasmi ja hemifasiaalispasmi

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

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

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

Kainalojen liikkahikoilu

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi potilailla, joita hoidettiin Dysportilla käyttöaiheessa kainalojen liikkahikoilu.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
-----------------	----------	----------------

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 kudος	Yleinen	Hikoilun lisääntyminen muilla ihoalueilla
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Kipu hartiasseudussa, 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
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Lihastrofia

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon 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 lihshalvauksen 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 botulinum A-tyyppin toksiinin ja hemagglutiinin yhdiste salpaa perifeerisen kolinergisen hermoimpulssin siirron hermolihasliitoksessa vaikuttamalla presynaptisesti asetyylikoliinin vapautumiseen. Toksiini vaikuttaa hermopäätteessä estämällä niitä kalsiumin säätelmiä prosesseja, joiden seurauksena välittäjäaineet vapautuvat. Sillä ei ole vaikutusta postganglionariseen 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.

Detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoidossa virtsarakon seinämälihakseen injisoinnin jälkeen toksiini vaikuttaa detrusorin aktiivisuuteen estämällä asetyylikoliinin vapautumista efferenteistä radoista. Lisäksi toksiini saattaa estää afferentteja hermovälittäjäaineita ja sensorisia hermoratoja.

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 kohdelihasyhmän (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 keskimääräinen*** muutos lähtötasosta MAS-pisteinä	-0,3 n=70	-0,9* n=66	-1,2** n=73	-0,1 n=67	-0,4* n=62	-0,6* n=70
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 merkitsevä. 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	41,3 n=76

	p = 0.13	p = 0.11
Dysport 1000 U	62,0 n=78	55,7 n=76
	p = 0.0018	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 kyynärpäähän 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 kyynärpäähän (+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 suoritettua avoimessa jatkotutkimuksessa uusintahoitoa 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 mln 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.

Nilkanivelen 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 kokonaissannos 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 kokonaissannos 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 (hoitoaikeen 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 neliosumman 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 verrokkiryhmään, joka sai pienempää annosta 2 yksikköä/kg.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 212 potilasta, joilla oli CP-oireyhtymästä johtuvaa yläraajan spastisuutta ja joiden primaarisen kohdelihasuryhmän 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 kohdelihasuryhmään 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 kohdelihasuryhmän 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 kohdelihasuryhmän (PTMG) MAS-pistemäärän muutos lähtötasosta viikoilla 6 ja 16, PGA- ja GAS-pistemäärät viikoilla 6 ja 16 – Hoitojako 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 (kynärpään fleksorit tai ranteen fleksorit)			
[a] Neljä tavallisimmin valittua ensisijaista tavoitetta olivat kurrottaminen, tarttuminen esineeseen ja otteen irrottaminen, raajan käyttö avustavana yläraajana liikkeen vakauttamiseksi ja hoidettavan yläraajan käyttö päivittäisissä askareissa.			

Tutkimuksessa havaittiin primaarisen kohdelihasryhmän (kynärpään fleksori ja ranteen fleksori) spastisuuden vähenemistä Tardieun asteikolla mitattuna.

Kynärpään 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 uusintahoittoa 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 uusintahoittoa viikkoon 34 mennessä.

Detrusorin neurogeenisesta yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi

Kahteen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, monessa tutkimuskeskuksessa tehtyyn avaintutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi. Kaikki potilaat tekivät jo ennestään säännöllisesti katetrointeja rakon tyhjentämiseksi, eikä suun kautta annettu lääkitys ollut riittävä; potilaat eivät olleet aiemmin saaneet botuliinitoksiinia tai he olivat saaneet aiempaa hoitoa virtsarakon seinämälihakseen. Näissä kahdessa tutkimuksessa yhteensä 485 potilasta, joilla oli selkäydinvamma (N = 341) tai multippeli skleroosi (N = 144) satunnaistettiin saamaan joko Dysportia 600 yksikköä (N = 162), Dysportia 800 yksikköä (N = 161) tai lumelääkettä (N = 162). Hoito annettiin kystoskoopin kautta 30 injektiona virtsarakon seinämälihakseen tasaisin välein välttämällä virtsarakon kolmiota. Antibioottiprofylaksi aloitettiin vähintään 3 päivää ennen Dysportin antoa, ja sitä jatkettiin vähintään 3 päivää Dysportin annon jälkeen. Ensimmäisen

hoitokerran jälkeen potilaiden oli mahdollista saada jatkohoitona Dysportia 600 yksikköä tai 800 yksikköä uusintahoidon kriteerien täytyessä.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli virtsainkontinenssiepisodioiden viikoittaisen lukumäärän muutos viikolla 6 lähtötilanteeseen verrattuna. Toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joilla ei viikkoon 6 mennessä ollut yhtäkään virtsainkontinenssiepisodia (100 %:n vähenemä), muutos yhdellä virtsaamiskerralla rakosta tyhjentyneen virtsan määrässä viikolla 6 verrattuna lähtötilanteeseen, urodynaamiset parametrit (kystometria), potilaan raportoimaa inkontinenssin vaikutusta elämänlaatuun mittaava kysely (I-QOL; mukaan lukien käyttäytymistä rajoittava vaikutus, psykososiaalinen vaikutus ja kiusalliset sosiaaliset tilanteet) sekä kokonaismielikuva hoitovasteesta.

Yhdistettyjen avaintutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat yhdistetyissä avaintutkimuksissa (satunnaisesti populaatio)

	Lumelääke (N = 162)	Dysport 600 U (N = 162)	Dysport 800 U (N = 161)
Virtsainkontinenssiepisodioiden viikoittainen lukumäärä			
Viikko 2			
LS-keskiarvon muutos (SE)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)		-8,6 (-12,2, -4,9)	-10,6 (-14,3, -7,0)
p-arvo		< 0,0001	< 0,0001
Viikko 6			
LS-keskiarvon muutos (SE)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)		-10,0 (-13,5, -6,5)	-10,9 (-14,4, -7,4)
p-arvo		< 0,0001	< 0,0001
Viikko 12			
LS-keskiarvon muutos (SE)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)		-11,3 (-15,2, -7,3)	-13,6 (-17,6, -9,7)
p-arvo		< 0,0001	< 0,0001
Ei virtsainkontinenssiepisodeja, viikko 6 [a]			
Osuus tutkittavista	2,9 %	36,1 %	28,8 %
Kerroinsuhde vs lumelääke (95 % CI)		18,9 (6,9, 51,9)	15,5 (5,6, 42,9)
p-arvo		< 0,0001	< 0,0001
Maksimaalinen kystometrinen kapasiteetti (ml), viikko 6 [b]			
LS-keskiarvon muutos (SE)	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6)	175,8 (13,7)
Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)		168,5 (132,4, 204,7)	179,8 (143,5, 216,1)
p-arvo		< 0,0001	< 0,0001
Ei tahattomia rakkolihaksen supistuksia, viikko 6 [b]			
Osuus tutkittavista	6,6 %	44,0 %	55,0 %
Kerroinsuhde vs lumelääke (95 % CI)		11,9 (5,3, 26,6)	18,6 (8,3, 41,7)
p-arvo		< 0,0001	< 0,0001

Virtsatilavuus (ml) rakkolihaksen ensimmäisen tahattoman supistuksen aikana, viikko 6 [b]			
LS-keskiarvon muutos (SE)	12,3 (14,7)	166,4 (14,4)	191,2 (14,6)
Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)		154,1 (116,0, 192,1)	178,9 (140,4, 217,5)
p-arvo		< 0,0001	< 0,0001
Rakkolihaksen maksimipaine varastoitumisvaiheessa (cmH₂O), viikko 6 [b]			
LS-keskiarvon muutos (SE)	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2)	-35,4 (2,2)
Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)		-28,2 (-34,0, -22,3)	-30,4 (-36,3, -24,5)
p-arvo		< 0,0001	< 0,0001
I-QOL-kokonaispisteet [c], viikko 6			
LS-keskiarvon muutos (SE)	7,1 (1,8)	22,1 (1,8)	22,2 (1,7)
Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)		15,0 (10,4, 19,6)	15,1 (10,5, 19,7)
p-arvo		< 0,0001	< 0,0001
I-QOL = virtsainkontinenssin vaikutus elämänlaatuun; LS = pienin neliösumma; SE = keskivirhe [a] Niiden potilaiden osuus, joiden inkontinenssiepisodit vähenivät 75 % viikolla 6 lähtötilanteeseen verrattuna, olivat 62,5 % Dysportia 600 yksikköä saaneessa ryhmässä ja 57,6 % Dysportia 800 yksikköä saaneessa ryhmässä, kun lumelääkettä saaneessa ryhmässä osuus oli 15,0 %. Niiden potilaiden osuudet, joilla episodit vähenivät vähintään 50 %, olivat 73,6 %, 67,6 % ja 34,3 %. [b] Perustuu urodynaamiseen potilasjoukkoon (N = 447), sillä tutkimuskohtaisia urodynamiikkaselvityksiä ei tehty kaikille potilaille: N = 148 (lumelääke), N = 153 (Dysport 600 yksikköä), N = 146 (Dysport 800 yksikköä) [c] I-QOL-kokonaispisteet vaihtelevat 0 pisteestä (maksimaalinen ongelma) 100 pisteeseen (ei ongelmia). Ilmoitettu pienin tärkeä ero detrusorin neurogeeniseen yliaktiivisuuteen hoitoa saaneiden potilaiden I-QOL-kokonaispisteissä oli 11 pistettä. Merkitsevää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna havaittiin myös kunkin osa-alueen pisteissä (käyttäytymistä rajoittava vaikutus, psykososiaalinen vaikutus ja kiusalliset sosiaaliset tilanteet).			

Lisäksi kahdessa Dysport-ryhmässä havaittiin lumelääkkeeseen verrattuna merkitsevää paranemista lähtötilanteeseen verrattuna yhdellä virtsaamiskerralla rakosta tyhjentyneen virtsan määrän muutoksessa ja detrusorin komplianssia koskevassa urodynaamisessa parametrissa. Inkontinenssiin liittyvän elämänlaadun (jota mitattiin inkontinenssin vaikutusta elämänlaatuun mittaavalla I-QOL-kyselyllä) lisäksi potilaiden kokonaismielikuva hoitovasteesta mitattuna 7-portaisella asteikolla ('hyvin paljon parempi' – 'hyvin paljon huonompi') osoitti merkitsevästi parempaa vastetta Dysport-hoidon jälkeen lumelääkkeeseen verrattuna.

Potilaiden vasteet Dysport-uusintahoitoon olivat johdonmukaiset kaikissa tehon päätepisteissä; 426 potilasta sai Dysport-hoitoa vähintään kerran, 217 potilasta vähintään 2 kertaa ja 76 potilasta vähintään kolme kertaa. Virtsainkontinenssiepisodien viikoittainen lukumäärä viikolla 6 kaikissa Dysport-hoitosykleissä pieneni Dysportia 600 yksikköä saaneessa ryhmässä keskimäärin -21,2 – 22,3 ja Dysportia 800 yksikköä saaneessa ryhmässä -21,3 – -23,7.

Ensimmäisestä Dysport-hoitokerrasta uusintahoitoon kulunut aika (mediaani) oli 39–47 viikkoa, tosin yli 40 % tutkitavista ei saanut uusintahoitoa viikkoon 48 mennessä.

5.2 Farmakokineetiikka

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

Anto lihakseen (poikkijuovaiset lihakset)

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 -hemagglutiiniini-kompleksi ei aiheuttanut alkioon/sikiöön kohdistunutta toksisuutta. Vaikeaa emotoksisuutta, johon liittyi implantaation epäonnistumista, todettiin molemmilla eläinlajeilla. *Clostridium botulinum* toksiini tyyppi A-hemagglutiiniini-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 -hemagglutiiniini-kompleksin vaikutusmekanismista.

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

Anto detrusorlihakseen

Rotilla ja apinoilla tehdyissä kerta-annoksen toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei havaittu virtsarakossa *Clostridium botulinum* toksiini tyyppi A:han liittyviä löydöksiä millään tutkitulla annoksella. Annettaessa rotille ja apinoille haitatonta annosta (NOAEL; rotta: 67 yksikköä/kg; apina: 40 yksikköä/kg) suurempia annoksia molemmilla eläinlajeilla ilmoitettiin painon laskua, vähentynyttä aktiivisuutta ja merkkejä hengitysvaikeuksista. Nämä löydökset viittaavat systeemiseen toksisuuteen, jota havaittiin myös prekliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin *Clostridium botulinum* toksiini tyyppi A:n turvallisuutta poikkijuovaisissa lihaksissa.

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 Kestoaika

Injektiokuiva-aineen kesto aika avaamattomassa pakkauksessa on 2 vuotta.

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

Mikrobiologisesti 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 jäättyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Pakkaustyyppi/sulkimen tyyppi:

3 ml:n injektiopullo on tyyppin 1 väritöntä lasia ja se on sinetöity kumitulpalla ja alumiinikorkilla. Pakkaukset 1 x 1 ja 2 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 0,6, 1,5 tai 3 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.

Laimennusohjeet hoidettaessa de trusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta johtuvaa virtsa inkontinenssia

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen tarvittava 15 ml käyttökuntoon saatettua Dysport-injektionestettä on jaettuna tasan kahteen 10 ml:n ruiskuun, joista kumpikin sisältää 7,5 ml käyttökuntoon saatettua Dysportia yhtäläisinä pitoisuuksina. Ruiskussa käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä heti.

Laimennusohjeet käytettäessä 300 yksikön injektio pulloa

- **600 yksikön annos:** Liuota kahden 300 yksikön injektiopullon sisältö kumpikin erikseen 1,5 ml:aan säilytysaineetonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta. Vedä ensimmäiseen 10 ml:n ruiskuun kaikki 1,5 ml ensimmäisestä injektiopullosta ja toiseen 10 ml:n ruiskuun kaikki 1,5 ml toisesta injektiopullosta. Saata liuos käyttökuntoon lisäämällä lopuksi kumpaankin ruiskuun 6,0 ml säilytysaineetonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta ja sekoita varovasti. Näin saadaan kaksi 10 ml:n ruiskua, joissa on molemmissa 7,5 ml liuosta ja yhteensä 600 yksikköä käyttökuntoon saatettua Dysportia.
- **800 yksikön annos:** Liuota kolmen 300 yksikön injektiopullon sisältö kukin erikseen 1,5 ml:aan säilytysaineetonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta. Vedä ensimmäiseen 10 ml:n ruiskuun kaikki 1,5 ml ensimmäisestä injektiopullosta ja 0,5 ml toisesta injektiopullosta. Vedä toiseen 10 ml:n ruiskuun 0,5 ml toisesta injektiopullosta ja kaikki 1,5 ml kolmannelta injektiopullosta. Saata liuos käyttökuntoon lisäämällä lopuksi kumpaankin ruiskuun 5,5 ml säilytysaineetonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta ja sekoita varovasti. Näin saadaan kaksi 10 ml:n ruiskua, joissa on molemmissa 7,5 ml liuosta ja yhteensä 800 yksikköä käyttökuntoon saatettua Dysportia.

Laimennusohjeet käytettäessä 300 yksikön ja 500 yksikön injektiopulloa (koskee vain 800 yksikön annosta)

- **800 yksikön annos:** Liuota 500 yksikön injektiopullon sisältö 2,5 ml:aan säilytysaineetonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta ja 300 yksikön injektiopullon sisältö 1,5 ml:aan säilytysaineetonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta. Vedä ensimmäiseen 10 ml:n ruiskuun 2 ml 500 yksikön injektiopullosta. Vedä toiseen 10 ml:n ruiskuun loput 0,5 ml 500 yksikön injektiopullosta ja kaikki 1,5 ml 300 yksikön injektiopullosta. Saata liuos käyttökuntoon lisäämällä lopuksi kumpaankin ruiskuun 5,5 ml säilytysaineetonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta ja sekoita varovasti. Näin saadaan kaksi 10 ml:n ruiskua, joissa on molemmissa 7,5 ml liuosta ja yhteensä 800 yksikköä käyttökuntoon saatettua Dysportia.

Käyttökuntoon saatettu liuos: kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

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

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

28541

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.12.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dysport 300 U pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Clostridium botulinum toxin typ A hemagglutinin komplex 300 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. LÄKEMEDELSFORM

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.
- Spetsfot 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.
- Behandling av urininkontinens hos vuxna med neurogen detrusoröveraktivitet på grund av ryggmärgsskada (traumatisk eller icke-traumatisk) eller multipel skleros, som regelbundet utför ren intermitterent kateterisering.
- 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 300 enheter. Volymerna ger koncentrationer som är specifika för användning för varje indikation (med undantag för indikationen urininkontinens på grund av neurogen detrusoröveraktivitet för vilken det finns specifika instruktioner, se avsnitt 6.6).

Dos enheter/ml	Spädningsvätska* per injektionsflaska med 300 enheter
500	0,6 ml
200	1,5 ml
100	3 ml

*Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) 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 armmuskulaturen 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 DYSFORT (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
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 muskelpasticitet vid tidpunkten för ny injektion. Klinisk förbättring kan förväntas en vecka efter administrering av en Dysportdos.

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 muskelsvagheter 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 DYSFORT (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 muskelpasticitet 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.

Administreringssätt

Vid behandling av fokal spasticitet i övre och nedre extremiteterna hos vuxna upplöses Dysport 300 U pulvret 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.

Administreringssätt

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 300 U pulvret i 0,6 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.

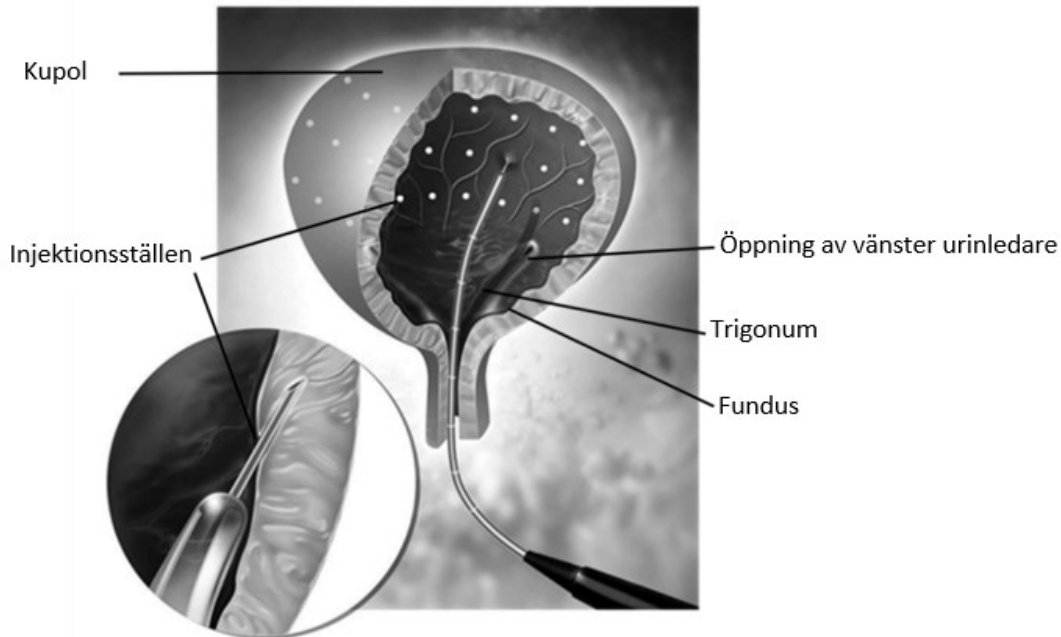
Urininkontinens på grund av neurogen de trusoröveraktivitet

Dosering

Den rekommenderade dosen är 600 enheter. Vid otillräckligt svar eller hos patienter med svår sjukdomspresentation (t.ex. enligt svårighetsgrad av tecken och symtom och/eller urodynamiska parametrar) kan en dos på 800 enheter användas.

Dysport administreras till patienter som regelbundet utför ren intermitterande kateterisering.

Den totala dosen ska delas upp på 30 injektioner i detrusorn som fördelas jämnt över detrusormuskeln, med undvikande av trigonum. Dysport injiceras via ett flexibelt eller stelt cystoskop till ett djup om ca 2 mm och med tillförsel av 0,5 ml per ställe. Vid den slutliga injektionen ska cirka 0,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska injiceras för att säkerställa att patienten får full dos.



Antibiotikaprofylax ska påbörjas i enlighet med lokala riktlinjer och protokoll eller såsom har använts i de kliniska studierna (se avsnitt 5.1).

Läkemedel med antikoagulerande effekter ska avslutas minst 3 dagar före administrering av Dysport och får återupptas tidigast dagen efter administrering. Om det är medicinskt befogat kan lågmolekylära hepariner administreras 24 timmar före administrering av Dysport.

Före injektion kan lokalbedövning av urinröret eller smörjande gel administreras för att underlätta införande av cystoskop. Vid behov kan antingen intravesikal instillation av utspätt bedövningsmedel (med eller utan sedering) eller generell anestesi också användas. Om instillation med lokalbedövningsmedel utförs måste lokalbedövningslösningen tappas ut, varefter blåsan instilleras (sköljs) med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska och töms på nytt innan injektionerna ges i detrusorn.

Före injektion ska urinblåsan instilleras med tillräckligt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska för att uppnå adekvat visualisering för injektionerna.

När alla 30 injektioner är givna i detrusorn ska natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska som använts för visualisering av blåsväggen tappas ut. Patienten ska övervakas under minst 30 minuter efter injektionerna.

Insättande av effekt observeras vanligen inom 2 veckor efter behandling. Dysport-behandlingen upprepas när effekten av en tidigare injektion har minskat, men inte tidigare än 12 veckor efter föregående injektion. Mediantiden till upprepad behandling hos patienter som behandlades med Dysport i de kliniska studierna (se avsnitt 5.1) var mellan 39 och 47 veckor, även om en längre responsduration kan förekomma eftersom mer än 40 % av patienterna inte hade återbehandlats inom 48 veckor.

Barn: Säkerhet och effekt för Dysport vid behandling av urininkontinens på grund av neurogen detrusoröveraktivitet hos barn (under 18 år) har inte fastställts.

Administreringsätt

Dysport administreras genom injektion i detrusorn enligt beskrivningen ovan.

Vid behandling av urininkontinens på grund av neurogen detrusoröveraktivitet bereds Dysport med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska för att erhålla 15 ml lösning innehållande antingen 600 enheter eller 800 enheter. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

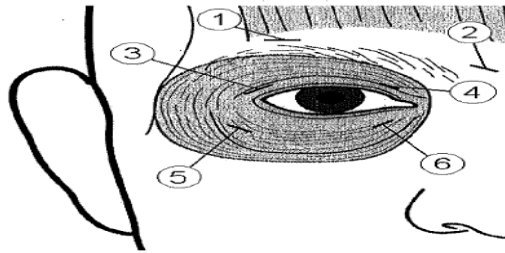
Blefarospasm och hemifacial spasm

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 mediallyt 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 (m. orbicularis oculi) 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) mediallyt och 20 enheter (0,1 ml) lateralt, eller till 80 enheter: 20 enheter (0,1 ml) mediallyt och 20 enheter (0,1 ml) lateralt eller maximalt upp till 120 enheter: 20 enheter (0,1 ml) mediallyt 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.

Administreringssätt

Vid behandling av blefarospasm och hemifacial spasm upplöses Dysport 300 U pulvret i 1,5 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.

Administreringssätt

Vid behandling av hyperhidros i axillerna upplöses Dysport 300 U pulvret i 1,5 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.
- Urinvägsinfektion vid tidpunkten för behandling hos patienter som behandlas för urininkontinens på grund av neurogen detrusoröveraktivitet.

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. Riskerna 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.

Torra ögon har rapporterats vid användning av Dysport i periokulära regioner (se avsnitt 4.8). Uppmärksamhet på denna biverkning är viktig eftersom torra ögon kan predisponera för hornhinnans störningar. Skyddande droppar, salva, slutning av ögat med lapp eller andra medel kan krävas för att förhindra hornhinnans störningar.

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.

Försiktighet ska iakttas när Dysport används där målmuskeln uppvisar atrofi. Fall av muskelatrofi har rapporterats efter användning av botulinumtoxin (se avsnitt 4.8).

Autonom dysreflexi kan förekomma i samband med behandlingsåtgärden för neurogen detrusoröveraktivitet. Omedelbar medicinsk vård kan krävas.

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 iakttas 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.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

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 iaktas 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 hemagglutinin-komplex 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, hyperhidros i axillerna och urininkontinens på grund av neurogen detrusoröveraktivitet.

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

Organsystem	Frekvens	Biverkning
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	Vanliga	Influensaliknande symtom, reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta,

administreringsstället		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
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelsvaghet
	Vanliga	Nacksmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta i extremiteter, stelhet
	Mindre vanliga	Muskelatrofi, funktionsstörning i känen

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.

Urininkontinens på grund av neurogen de trusoröveraktivitet

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektion ^{a,b} , bakteriuri ^a
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Hypestesi
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri ^a
	Mindre vanliga	Urinretention ^c , urinrörsblödning, urinblåseblödning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Pyrexia
	Mindre vanliga	Smärta i urinblåsan ^a
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Autonom dysreflexi ^a

^akan vara procedurrelaterat

^bI de pivotala dubbelblinda placebokontrollerade studierna rapporterades urinvägsinfektioner under de första 2 veckorna efter behandlingen hos 4,0 % av Dysport-behandlade patienter och 6,2 % av placebobehandlade patienter. Urinvägsinfektioner kan leda till pyelonefrit.

^ckan förekomma hos patienter med otillräckligt kateteriseringsschema

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
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Muskelatrofi

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 muskelparalyt. 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 och hemagglutininkomplex 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 ändplattepotentialen 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.

Efter injektion i detrusorn för behandling av neurogen detrusoröveraktivitet påverkar toxinet utåtledande nervbanor för detrusoraktivitet genom att hämma acetylkolinfrisättningen. Toxinet kan dessutom hämma signalsubstanser i inåtledande nerver och sensoriska banor.

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 placebogrupporna						

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 placebogruppen 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 placebogruppen 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 placebogruppen 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 enstaka 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 ankels 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 ankels 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 livskvalitetsmätaren (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 målmskelgrupp (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.

Urininkontinens på grund av neurogen detrusoröveraktivitet

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, pivotala kliniska multicenterstudier utfördes på patienter med urininkontinens på grund av neurogen detrusoröveraktivitet. Alla patienter använde redan kateterisering för att regelbundet tömma urinblåsan och kunde inte behandlas adekvat med oral behandling; patienterna hade inte tidigare fått botulinumtoxinbehandling eller hade tidigare fått behandling i detrusorn. I dessa studier randomiserades totalt 485 patienter med ryggmärgsskada (N=341) eller multipel skleros (N=144) till att få antingen Dysport 600 U (N=162), Dysport 800 U (N=161) eller placebo (N=162). Behandlingen administrerades cystoskopiskt som 30 jämnt fördelade injektioner i detrusorn, med undvikande av trigonum. Antibiotikaprofylax påbörjades minst 3 dagar före administrering av Dysport och fortsatte i minst 3 dagar efter administrering av Dysport. Efter den inledande behandlingen kunde patienterna få ytterligare behandlingar med Dysport 600 U eller Dysport 800 U om de uppfyllde kriterierna för upprepad behandling.

Den primära effektvariabeln var förändringen från baslinjen till vecka 6 i antalet urininkontinensepisoder per vecka. Sekundära effektvariabler inkluderade andelen patienter vid vecka 6 utan urininkontinensepisoder (100 % reduktion), förändring från baslinjen till vecka 6 i volym per blåstömning, ett urval urodynamiska (fyllnadscystometri) parametrar, patientrapporterat frågeformulär för livskvalitet vid inkontinens (I-QOL; inklusive undvikande/begränsande beteende, psykosocial påverkan och social förlägenhet) och globalt intryck av behandlingsrespons.

I tabellen nedan presenteras resultaten från de sammanslagna pivotala studierna:

Primära och sekundära effektvariabler i sammanslagna pivotala studier (randomiserad population)

	Placebo (N=162)	Dysport 600 U (N=162)	Dysport 800 U (N=161)
Antal urininkontinensepisoder per vecka			
Vecka 2			
LS-medelförändring (SE)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Skillnad mot placebo (95 % CI)		-8,6 (-12,2, -4,9)	-10,6 (-14,3, -7,0)
p-värde		<0,0001	<0,0001
Vecka 6			
LS-medelförändring (SE)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Skillnad mot placebo (95 % CI)		-10,0 (-13,5, -6,5)	-10,9 (-14,4, -7,4)
p-värde		<0,0001	<0,0001
Vecka 12			
LS-medelförändring (SE)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Skillnad mot placebo (95 % CI)		-11,3 (-15,2, -7,3)	-13,6 (-17,6, -9,7)
p-värde		<0,0001	<0,0001
Inga urininkontinensepisoder, Vecka 6 [a]			
Andel försökspersoner	2,9 %	36,1%	28,8 %
Oddsquot vs placebo (95 % CI)		18,9 (6,9, 51,9)	15,5 (5,6, 42,9)
p-värde		<0,0001	<0,0001
Maximal cystometrisk kapacitet (ml), Vecka 6 [b]			
LS-medelförändring (SE)	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6)	175,8 (13,7)
Skillnad mot placebo (95 % CI)		168,5 (132,4, 204,7)	179,8 (143,5, 216,1)
p-värde		<0,0001	<0,0001
Inga ofrivilliga detrusorkontraktioner, Vecka 6 [b]			
Andel försökspersoner	6,6 %	44,0 %	55,0 %
Oddsquot vs placebo (95 % CI)		11,9 (5,3, 26,6)	18,6 (8,3, 41,7)
p-värde		<0,0001	<0,0001
Volym vid första ofrivilliga detrusorkontraktion (ml), Vecka 6 [b]			
LS-medelförändring (SE)	12,3 (14,7)	166,4 (14,4)	191,2 (14,6)
Skillnad mot placebo (95 % CI)		154,1 (116,0, 192,1)	178,9 (140,4, 217,5)
p-värde		<0,0001	<0,0001
Maximalt detrusortryck under fyllnad (cmH₂O), Vecka 6 [b]			
LS-medelförändring (SE)	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2)	-35,4 (2,2)
Skillnad mot placebo (95% CI)		-28,2 (-34,0, -22,3)	-30,4 (-36,3, -24,5)
p-värde		<0,0001	<0,0001

Totalpoäng för I-QOL [c], Vecka 6			
LS-medelförändring (SE)	7,1 (1,8)	22,1 (1,8)	22,2 (1,7)
Skillnad mot placebo (95% CI)		15,0 (10,4, 19,6)	15,1 (10,5, 19,7)
p-värde		<0,0001	<0,0001
I-QOL = livskvalitet vid inkontinens (incontinence quality of life); LS = minsta kvadrat; SE = standardavvikelse			
[a] Andelen patienter som uppnådde en reduktion på minst 75 % från baslinjen i antalet inkontinensepisoder vid vecka 6 var 62,5 % och 57,6 % i Dysport 600 U- respektive Dysport 800 U-grupperna jämfört med 15,0 % i placebogruppen. Motsvarande andelar av patienter som uppnådde en reduktion på minst 50 % var 73,6 % och 67,6 % jämfört med 34,3 %.			
[b] Baserat på urodynamisk population (N=447) eftersom studiespecifik urodynamik inte undersöktes på alla patienter: N=148 (placebo), N=153 (Dysport 600 U), N=146 (Dysport 800 U)			
[c] Totalpoängen för I-QOL sträcker sig från 0 (maximala problem) till 100 (inga problem alls). Den rapporterade minsta viktiga skillnaden för totalpoäng för I-QOL hos populationen med neurogen detrusoröveraktivitet är 11 poäng. Signifikanta förbättringar jämfört med placebo observerades även för varje enskild domänpoäng (undvikande/begränsande beteende, psykosocial påverkan och social förlägenhet).			

I de två Dysport-grupperna observerades också signifikanta förbättringar jämfört med placebo avseende förändring från baslinjen i volym per blåstömning och den urodynamiska parametern för detrusorcompliance. Utöver den inkontinensspecifika hälsorelaterade livskvaliteten mätt med I-QOL visade patientens globala intryck av behandlingsrespons, mätt med en sjupunktsskala (från ”mycket bättre” till ”mycket sämre”) signifikant bättre respons efter Dysport-behandling jämfört med placebo.

Patienterna fick en konsekvent respons vid återbehandling med Dysport för alla effektvariabler; 426, 217 och 76 försökspersoner fick minst 1, 2 och 3 behandlingar med Dysport. Vid vecka 6 var den genomsnittliga reduktionen av antalet urininkontinensepisoder per vecka under Dysport-cyklerna -21,2 till -22,3 för Dysport 600 U och -21,3 till -23,7 för Dysport 800 U.

Mediantiden till upprepad behandling var 39 till 47 veckor efter initial Dysport-behandling, även om mer än 40 % av försökspersonerna inte hade återbehandlats inom 48 veckor.

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

Intramuskulär administrering (tvärstrimmig muskulatur)

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.

Administrering i detrusor

I toxicitetsstudier med enkeldos på råttor och apor sågs inga *Clostridium botulinum* toxin typ A-relaterade fynd i urinblåsan vid någon av de testade doserna. Vid doser över NOAEL på 67 U/kg hos råttor och 40 U/kg hos apor rapporterades förlust av kroppsvikt, minskad aktivitet och tecken på andnöd hos båda arterna. Dessa tecken tyder på systemisk toxicitet som också observerades i icke-kliniska studier utförda för att utvärdera säkerheten av *Clostridium botulinum* toxin typ A i tvärstrimmig muskulatur.

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 och 2 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 0,6 ml, 1,5 ml eller 3 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.

Spädningsinstruktioner vid urininkontinens på grund av neurogen detrusoröveraktivitet:

Beredning utförs för att erhålla 15 ml färdigberedd Dysport för injektion som fördelas jämnt mellan två 10 ml sprutor så att båda sprutorna innehåller 7,5 ml färdigberedd Dysport med samma koncentration. Efter beredning i sprutan ska produkten användas omedelbart.

Spädningsinstruktioner för injektionsflaskor med 300 U

- **För en dos om 600 U:** Två injektionsflaskor med 300 U bereds genom att tillsätta 1,5 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska utan konserveringsmedel i var och en av injektionsflaskorna. Hela volymen om 1,5 ml från den första injektionsflaskan dras upp i den första 10 ml sprutan och hela volymen om 1,5 ml från den andra injektionsflaskan dras upp i den andra 10 ml sprutan. Beredningen slutförs genom att tillsätta 6,0 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska utan konserveringsmedel i båda sprutorna och blanda försiktigt.
Detta resulterar i två 10 ml sprutor som var och en innehåller 7,5 ml, vilket ger totalt 600 U färdigberedd Dysport.
- **För en dos om 800 U:** Tre injektionsflaskor med 300 U bereds genom att tillsätta 1,5 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska utan konserveringsmedel i var och en av injektionsflaskorna. Hela volymen om 1,5 ml från den första injektionsflaskan och 0,5 ml från den andra injektionsflaskan dras upp i den första 10 ml sprutan. 0,5 ml från den andra injektionsflaskan och hela volymen om 1,5 ml från den tredje injektionsflaskan dras upp i den andra 10 ml sprutan. Beredningen slutförs genom att tillsätta 5,5 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska utan konserveringsmedel i båda sprutorna och blanda försiktigt.
Detta resulterar i två 10 ml sprutor som var och en innehåller 7,5 ml, vilket ger totalt 800 U färdigberedd Dysport.

Spädningsinstruktioner när injektionsflaskor med 500 U och 300 U kombineras (gäller endast för en dos om 800 U)

- **För en dos om 800 U:** Injektionsflaskan med 500 U bereds genom att tillsätta 2,5 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska utan konserveringsmedel och injektionsflaskan med 300 U bereds genom att tillsätta 1,5 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska utan konserveringsmedel. 2 ml från injektionsflaskan med 500 U dras upp i den första 10 ml sprutan. Återstående 0,5 ml från injektionsflaskan med 500 U och hela volymen om 1,5 ml från injektionsflaskan med 300 U dras upp i den andra 10 ml sprutan. Beredningen slutförs genom att tillsätta 5,5 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska utan konserveringsmedel i båda sprutorna och blanda försiktigt. Detta resulterar i två 10 ml sprutor som var och en innehåller 7,5 ml, vilket ger totalt 800 U färdigberedd Dysport.

Produktens utseende efter beredning: klar, färglös lösning, fri från partiklar.

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

28541

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.3.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 14.12.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.6.2022