

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dysport 500 U

Polvere per soluzione iniettabile per uso intramuscolare e sottocutaneo

Tossina botulinica tipo A da *C. botulinum* complesso - emoagglutinina

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene:

Principio attivo

Tossina botulinica di Tipo A da *Clostridium botulinum* complesso-emoagglutinina 500 unità\* (TB-A)

\*Ogni valore espresso in ng riportato in letteratura o in altra documentazione può essere convertito in unità con la formula  $1 \text{ ng} = 40 \text{ unità}$ .

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile per uso intramuscolare e sottocutaneo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Dysport è indicato nel trattamento di:

- blefarospasmo
- spasmo emifacciale
- distonia cervicale (torcicollo spasmodico)
- spasticità focale degli arti superiori
- spasticità focale degli arti inferiori causata da ictus

Pazienti pediatrici

Dysport è inoltre indicato nel trattamento sintomatico della spasticità degli arti inferiori associata a deformità dinamica da piede equino nei bambini di età pari o superiore a 2 anni affetti da paralisi cerebrale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Le unità a cui si fa riferimento sono specifiche per Dysport e non sono intercambiabili con quelle usate con altri preparati di tossina botulinica**

Le istruzioni per la ricostituzione sono riportate nella seguente tabella:

Dose da ottenere (Unità per mL)	Quantità di solvente (mL) da aggiungere* al flacone da 500 U ottenere la dose richiesta
------------------------------------	--

500 U	1 mL
200 U	2.5 mL
100 U	5 mL

\*Soluzione sodio cloruro per iniettabili (0,9% p/v)

Nel caso del trattamento della spasticità dell'arto inferiore in pediatria, in cui la dose viene determinata sulla base delle unità per peso corporeo, può essere necessaria un'ulteriore diluizione per raggiungere il volume finale di iniezione.

Pulire con alcool la zona centrale del tappo di gomma immediatamente prima di forare il setto. Utilizzare un ago sterile n. 23 o 25.

### ***Blefarospasmo e spasmo emifacciale***

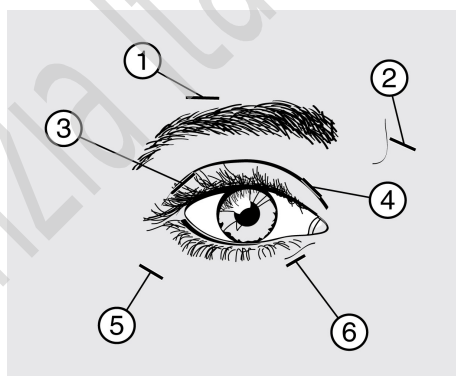
#### Posologia

In uno studio clinico sulla definizione dell'intervallo della dose relativa all'uso di Dysport per il trattamento di blefarospasmo benigno ed essenziale, una dose di 40 unità per occhio, è risultata significativamente efficace. Una dose di 80 unità per occhio è risultata avere un effetto più durevole. L'incidenza di eventi avversi locali, in particolare la ptosi, risultava essere correlata alla dose.

Nel trattamento del blefarospasmo e dello spasmo emifacciale, la dose massima utilizzata non deve superare la dose totale di 120 unità per occhio.

Una dose di 10 unità (0,05 mL) deve essere iniettata medialmente e una dose di 10 unità (0,05 mL) lateralmente a livello della giunzione tra le regioni pre-settale e orbitale del muscolo orbicolare nella palpebra superiore (3 e 4) ed inferiore (5 e 6) di ciascun occhio.

Al fine di ridurre il rischio di ptosi, le iniezioni vicino al muscolo elevatore della palpebra devono essere evitate.



Per iniezioni nella palpebra superiore, l'ago deve essere diretto lontano dal centro per evitare il muscolo elevatore. Per aiutare il posizionamento delle iniezioni viene fornito un disegno esplicativo. La regressione dei sintomi si manifesta in genere entro due - quattro giorni con il massimo effetto entro due settimane.

Le iniezioni devono essere ripetute all'incirca ogni dodici settimane o in base alle necessità individuali per prevenire il manifestarsi dei sintomi ma con una frequenza non superiore ad una somministrazione ogni 12 settimane. Nelle successive somministrazioni, se la risposta al primo trattamento è considerata insufficiente, è necessario che la dose per occhio venga aumentata a 60

unità: 10 unità (0,05 mL) medialmente e 20 unità (0,1 mL) lateralmente; a 80 unità: 20 unità (0,1 mL) medialmente e 20 unità (0,1 mL) lateralmente o aumentate a 120 unità: 20 unità (0,1 mL) medialmente e 40 unità (0,2 mL) lateralmente sopra e sotto ad ogni occhio nella modalità precedentemente descritta. Si possono eseguire anche iniezioni in siti aggiuntivi nel muscolo frontale al di sopra del sopracciglio (1 e 2) se contrazioni qui localizzate interferiscono con la visione.

Nel blefarospasmo monolaterale le iniezioni vanno limitate all'occhio interessato.

I pazienti con spasmo emifacciale devono essere trattati in modo analogo a quello indicato per il blefarospasmo monolaterale.

Le dosi raccomandate sono utilizzabili per gli adulti di tutte le età, inclusi gli anziani.

#### *Bambini:*

La sicurezza e l'efficacia di Dysport nel trattamento del blefarospasmo e dello spasmo emifacciale nei bambini non sono state dimostrate.

#### Modo di somministrazione

Per il trattamento del blefarospasmo e dello spasmo emifacciale nell'adulto, Dysport 500 U deve essere ricostituito con 2,5 mL di soluzione sodio cloruro per iniettabili (0,9% p/v) per ottenere una soluzione contenente 200 unità/mL di Dysport.

Dysport deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea medialmente e lateralmente nella palpebra superiore ed inferiore di ciascun occhio a livello della giunzione tra le regioni pre-settale e orbitale del muscolo orbicolare.

#### ***Distonia cervicale (torcicollo spasmodico)***

#### Posologia

I dosaggi di seguito indicati sono raccomandati per i pazienti adulti di qualsiasi età, di peso normale e in assenza di una riduzione della massa muscolare del collo.

È necessario ridurre la dose se il paziente è marcatamente sottopeso o negli anziani dove sia riscontrata una diminuzione della massa muscolare.

La dose iniziale raccomandata per il trattamento delle distonie cervicali è 500 unità per paziente suddivisa nei due o tre muscoli più attivi del collo.

Nelle somministrazioni successive, i dosaggi possono essere modificati sulla base della risposta clinica ottenuta e degli eventuali eventi avversi osservati. Il dosaggio consigliato varia da 250 a 1000 unità sebbene le dosi più alte possano essere accompagnate con maggior frequenza da eventi avversi, in particolare disfagia.

La dose massima non deve superare le 1000 unità.

La scomparsa della sintomatologia distonica avviene in genere dopo una settimana dall'iniezione. Le somministrazioni possono essere ripetute approssimativamente ogni 16 settimane (al bisogno) o come richiesto per mantenere la risposta ma non più frequentemente di ogni 12 settimane.

Nel torcicollo rotatorio le 500 unità vanno suddivise in 350 unità da infiltrare nello splenio capitis, ipsilateralmente alla direzione della rotazione della testa e 150 unità nello sternocleidomastoideo controlateralmente alla rotazione.

Nel laterocollo le 500 unità vanno suddivise in 350 unità da infiltrare nello splenio capitis ipsilaterale e 150 unità nello sternocleidomastoideo ipsilaterale. In presenza di una associata elevazione della spalla può essere necessario infiltrare anche il trapezio ipsilaterale o l'elevatore della scapola sulla base di una evidente ipertrofia o dei rilievi ottenuti dal controllo

elettromiografico (EMG). Se si rende necessaria l'infiltrazione di 3 muscoli, le 500 unità vanno suddivise in 300 unità nello splenio capitis, 100 nello sternocleidomastoideo e 100 nel terzo muscolo.

Nel retrocollo le 500 unità vanno suddivise in 250 unità da infiltrarsi in ciascuno dei due splenio capitis. Dopo 6 settimane, in caso di risposta insoddisfacente, può essere effettuata l'infiltrazione bilaterale nel trapezio (fino a 250 unità per muscolo). L'iniezione bilaterale degli spleni può aumentare il rischio di debolezza muscolare del collo. Le altre forme di distonia cervicale richiedono un approccio specialistico con l'ausilio di tecniche EMG per identificare e trattare i muscoli interessati.

L'EMG dovrebbe essere usata come metodica diagnostica per tutte le forme più complesse di distonia, per la corretta interpretazione di un insuccesso nelle forme non complesse e come guida all'infiltrazione di muscoli profondi o nei pazienti obesi in cui la tecnica di identificazione palpatoria risulta particolarmente difficile.

#### *Bambini:*

La sicurezza e l'efficacia di Dysport nel trattamento della distonia cervicale nei bambini non sono state dimostrate.

#### Modo di somministrazione

Per il trattamento della distonia cervicale Dysport 500 U deve essere ricostituito con 1 mL di soluzione sodio cloruro per iniettabili (0,9% p/v) per ottenere una soluzione contenente 500 unità/mL di Dysport. Dysport deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare come descritto sopra.

#### ***Trattamento sintomatico della spasticità degli arti inferiori associata a deformità dinamica da piede equino nei bambini di età pari o superiore a 2 anni affetti da paralisi cerebrale***

#### Posologia

La posologia nelle sessioni di trattamento iniziali e successive deve essere adattata individualmente in base alle dimensioni, al numero e alla sede dei muscoli coinvolti, alla gravità della spasticità, alla presenza di debolezza muscolare a livello locale, alla risposta del paziente al trattamento precedente e/o alla presenza di storia di eventi avversi con tossine botuliniche.

La dose totale massima di Dysport somministrato per ogni sessione di trattamento non deve superare le 15 Unità/Kg in caso di iniezioni limitate ad un solo arto inferiore o 30 Unità/Kg per iniezioni di entrambi gli arti.

Inoltre la dose totale di Dysport per sessione di trattamento non deve eccedere le 1000 unità totali o 30 unità/Kg, a seconda di quale sia la più bassa. La dose totale somministrata deve essere suddivisa tra i muscoli colpiti da spasticità dell'arto/i inferiore/i. Quando possibile la dose deve essere suddivisa in più di 1 sito di iniezione in ogni singolo muscolo. Non devono essere somministrati più di 0,5 mL di Dysport in ogni singolo sito di iniezione.

Si veda la tabella sotto riportata per il dosaggio consentito.

La tabella seguente mostra i muscoli identificati come target primario negli studi clinici e le relative dosi somministrate:

<b>Muscolo</b>	<b>Range di dose raccomandata per muscolo per arto inferiore (U/kg peso corporeo)</b>	<b>Numero di siti di iniezione per muscolo</b>
<b>Distale</b>		

Gastrocnemio	Da 5 a 15 U/kg	Fino a 4
Soleo	Da 4 a 6 U/kg	Fino a 2

La tabella seguente mostra gli altri muscoli per i quali negli studi clinici era consentita l'iniezione, fino al raggiungimento della dose massima di 15 unità/kg per arto inferiore (30 unità/kg in caso di trattamento bilaterale), e le relative dosi somministrate:

<b>Muscoli iniettati</b>	<b>Range di dose raccomandata per muscolo per arto inferiore (U/kg peso corporeo)</b>	<b>Numero di siti di iniezione per muscolo</b>
Tibiale posteriore	Da 3 a 5 U/kg	Fino a 2
Muscoli posteriori della coscia	Da 5 a 6 U/kg	Fino a 2
Adduttori dell'anca	Da 3 a 10 U/kg	Fino a 2

Queste tabelle sono puramente indicative poiché la scelta dei muscoli da trattare e le relative dosi devono essere individualizzate in base alle condizioni del singolo individuo e a discrezione del medico curante.

Sebbene la localizzazione dei siti di iniezione possa essere determinata mediante palpazione, l'uso di tecniche di iniezione guidate, come ad esempio l'elettromiografia (EMG), l'elettrostimolazione o gli ultrasuoni sono raccomandate per individuare i siti di iniezione. Un successivo trattamento con Dysport deve essere somministrato quando l'effetto della precedente iniezione è diminuito, approssimativamente ogni 16 settimane, per mantenere la risposta clinica. La frequenza di una iniezione ogni 12 settimane non deve essere superata.

Il grado e il pattern di spasticità muscolare, al momento della re-iniezione possono richiedere modifiche della dose di Dysport e dei muscoli da infiltrare.

#### Modo di somministrazione

Nel trattamento della spasticità degli arti inferiori nei bambini, Dysport viene ricostituito con 1 mL di una soluzione di sodio cloruro per iniettabili (0,9% p/v) per ottenere una soluzione limpida contenente 500 unità/mL e viene somministrato mediante iniezione intramuscolare come descritto sopra.

#### ***Spasticità focale degli arti inferiori causata da ictus nell'adulto***

##### Posologia

Il dosaggio esatto nel trattamento iniziale e successivo deve essere adattato al paziente sulla base delle dimensioni, del numero dei muscoli coinvolti e della severità della spasticità, e deve anche tenere in considerazione la presenza di debolezza muscolare locale e la risposta del paziente al precedente trattamento. Tuttavia, la dose totale somministrata in una singola sessione di trattamento non deve superare le 1500 U. Non deve essere somministrato più di 1 mL ad ogni singolo sito di iniezione.

Nella tabella di seguito vengono riportati, a titolo indicativo, i dosaggi utilizzati in uno studio randomizzato multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 381 soggetti. In tale studio lo sperimentatore doveva trattare il complesso muscolare target gastrocnemio-soleo con i dosaggi definiti, e almeno un altro muscolo distale o prossimale dell'arto inferiore con la dose restante, in base alle esigenze cliniche. I dosaggi minimi riportati di seguito sono

stati identificati sulla base della massa muscolare relativa dei singoli muscoli mentre i dosaggi massimi corrispondono ai massimi dosaggi utilizzati per singolo muscolo nel corso dello studio.

<b>Muscoli</b>	<b>Dose raccomandata Dysport (U)</b>	<b>Numero di siti di iniezione per muscolo</b>
<b>Distali</b>		
Soleo	300 – 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Ramo Mediale	100 – 450 U	1 - 3
Ramo Laterale	100 – 450 U	1 - 3
Tibiale posteriore	100 – 250 U	1 - 3
Flessore lungo delle dita	50 – 200 U	1 - 2
Flessore breve delle dita	50 – 200 U	1 - 2
Flessore lungo dell'alluce	50 – 200 U	1 - 2
Flessore breve dell'alluce	50 – 100 U	1 - 2
<b>Prossimali</b>		
Retto femorale	100 – 400 U	1 - 3
Ischio crurali (bicipite femorale, semimembranoso, semitendinoso)	100 – 400 U	1 - 3
Grande adduttore	100 – 300 U	1 - 3
Gracile	100 – 200 U	1 - 3
Grande gluteo	100 – 400 U	1 - 2

Tale tabella è puramente indicativa, in quanto la scelta dei muscoli da trattare e le relative dosi devono essere individualizzate in base alle condizioni del singolo individuo, a discrezione del medico curante, senza superare la dose totale di 1500 U per sessione di trattamento.

Il grado e pattern di spasticità muscolare al momento della re-inoculazione possono richiedere un adattamento della dose di Dysport e della scelta dei muscoli da infiltrare.

Anche se l'effettiva localizzazione dei siti di iniezione può essere determinata mediante la palpazione, l'uso di tecniche di guida per l'iniezione, es: elettromiografia, stimolazione elettrica o ecografia sono raccomandate per aiutare a individuare con precisione i siti di iniezione.

La regressione dei sintomi si manifesta in genere entro due settimane dall'iniezione. Le iniezioni possono essere ripetute ogni 16 settimane o più di frequente se ciò è richiesto per mantenere la risposta clinica, ma non deve essere superata la frequenza di un trattamento ogni 12 settimane.

### ***Spasticità focale dell'arto superiore nell'adulto***

#### Posologia

La posologia nelle prime sessioni di trattamento e in quelle successive deve essere adattata a ciascun individuo in base alla dimensione, numero, sede dei muscoli coinvolti, alla gravità della spasticità, alla presenza di debolezza muscolare locale, alla risposta del paziente ad un eventuale trattamento precedente e/o alla storia di eventi avversi con Dysport.

La dose totale da somministrare da 500 U a 1500 U deve essere suddivisa nei muscoli selezionati come indicato nella tabella seguente, ad ogni ciclo di trattamento.

Non più di 1 mL deve essere somministrato ad ogni singolo sito di iniezione.

La dose massima non deve superare le 1500 U e il volume massimo totale per la somministrazione non deve superare i 7,5 mL.

In uno studio clinico di sicurezza in aperto su pazienti affetti da spasticità degli arti superiori post-ictus o post lesione cerebrale, dosi di 500U, 1000 U e 1500 U sono state divise tra i muscoli selezionati in un determinato ciclo di trattamento, come illustrato di seguito.

Dosi superiori a 1000 U fino a 1500 U possono essere somministrate quando vengono iniettati anche i muscoli della spalla. Dosi superiori a 1500 U di Dysport non sono state studiate per il trattamento della spasticità degli arti superiori negli adulti.

Nella tabella seguente si riportano, a titolo indicativo, i muscoli identificati come bersaglio primario in un altro studio in doppio cieco e le relative dosi somministrate:

<b>Muscoli Infiltrati</b>	<b>Dose Raccomandata Dysport (U)</b>
Flessore radiale del carpo (FRC)	100-200 U
Flessore ulnare del carpo (FUC)	100-200 U
Flessore profondo delle dita (FDP)	100-200 U
Flessore superficiale delle dita (FDS)	100-200 U
Brachiale	200-400 U
Brachioradiale	100-200 U
Bicipite brachiale (BB)	200-400 U

Di seguito gli altri muscoli trattati nello studio clinico in doppio cieco, con la dose rimanente fino alla quantità totale consentita di 7,5 mL. Tale tabella è puramente indicativa, in quanto la scelta dei muscoli da trattare e le relative dosi devono essere individualizzate in base alle condizioni del singolo individuo a discrezione del medico curante.

<b>Muscoli Infiltrati</b>	<b>Dose Raccomandata Dysport (U)</b>
Flessore lungo del pollice	100-200 U
Adduttore del pollice	25-50 U
Pronatore rotondo	100-200 U
Tricipite brachiale	150-300 U
Grande pettorale	150-300 U
Subscapolare	150-300 U
Grande dorsale	150-300 U

Si raccomanda l'uso di una tecnica guidata, come ad esempio l'elettromiografia, la stimolazione elettrica o l'ecografia, per l'individuazione dei siti di iniezione.

Un successivo trattamento con Dysport deve essere somministrato quando l'effetto della precedente iniezione è diminuito, approssimativamente ogni 16 settimane, (alcuni pazienti hanno avuto una durata più lunga della risposta, fino a 20 settimane) o più di frequente se ciò è richiesto per mantenere la risposta clinica. La frequenza di una iniezione ogni 12 settimane non deve essere superata (vedi paragrafo 5.1).

Il grado e il pattern di spasticità muscolare, al momento della re-iniezione possono richiedere modifiche nella dose di Dysport e nei muscoli da infiltrare. Il miglioramento clinico può essere atteso circa una settimana dopo la somministrazione di Dysport.

#### *Bambini:*

La sicurezza e l'efficacia di Dysport nel trattamento della spasticità muscolare degli arti superiori nei bambini non sono state dimostrate.

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni):*

Sulla base dello studio clinico condotto, non sono state identificate differenze nella risposta tra i pazienti anziani e adulti. In generale, i pazienti anziani devono essere osservati per valutare la tollerabilità della tossina botulinica di tipo A-emoagglutinina Complex, a causa della maggiore frequenza di patologie concomitanti e di altre terapie farmacologiche.



## ***La spasticità di arti superiori e inferiori negli adulti***

Se è necessario il trattamento degli arti superiori e inferiori durante la stessa sessione di trattamento, la dose di Dysport da iniettare in ogni arto deve essere adattata alle esigenze individuali, senza superare una dose totale di 1500 U.

### Modo di somministrazione

Durante il trattamento sintomatico della spasticità focale che colpisce gli arti superiori e inferiori negli adulti, Dysport viene ricostituito con una soluzione di cloruro di sodio per preparazioni iniettabili (0,9 % p/ v) fino ad ottenere una soluzione contenente 100 unità per mL, 200 unità per mL o 500 unità per mL di Dysport (vedere paragrafo 4.2).

Dysport viene somministrato mediante iniezione intramuscolare nei muscoli come sopra descritto.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Non essendo stati riportati fenomeni tossici sistemici conseguenti ad iniezione accidentale o ingestione orale, non dovrebbero essere necessarie particolari protezioni per l'operatore.

La terapia con Dysport deve essere prescritta ed effettuata da medici specificatamente identificati e con documentata esperienza nel trattamento e nell'uso delle attrezzature richieste.

Gli effetti indesiderati risultanti dalla diffusione della tossina a siti lontani dalla sede di somministrazione vengono riportati oltre (vedi paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con dosi terapeutiche possono presentare un'eccessiva debolezza muscolare. Il rischio di insorgenza di tali effetti indesiderati è correlato alla dose somministrata e può essere ridotto con l'uso della dose minima efficace e non superando le dosi massime raccomandate.

Dopo trattamento con tossina botulinica A o B sono stati riportati, in casi molto rari, decessi occorsi in pazienti che presentavano disfagia, pneumopatia (inclusi ma non limitati a dispnea, insufficienza respiratoria, arresto respiratorio) e/o astenia importante.

I pazienti che presentano disturbi derivanti da una difettosa trasmissione neuromuscolare, difficoltà nel deglutire o nel respirare, hanno un rischio più elevato di manifestare questi effetti. In questi pazienti il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di uno specialista e solo se i benefici attesi dal trattamento sono superiori ai rischi dello stesso.

Si deve usare cautela nel trattamento di pazienti adulti, in particolare gli anziani, con spasticità focale che colpisce gli arti inferiori, che possono essere a maggior rischio di caduta.

Negli studi clinici controllati con placebo in cui i pazienti sono stati trattati per spasticità degli arti inferiori, il 6,3% e 3,7% dei pazienti ha riportato caduta, rispettivamente nei gruppi di trattamento con Dysport e placebo.

Con l'uso di Dysport nelle regioni perioculari è stata riportata secchezza oculare (vedere paragrafo 4.8). L'attenzione a questo effetto collaterale è importante poiché la secchezza oculare può predisporre a disturbi della cornea. Gocce protettive, unguenti, occlusione oculare mediante cerotti o altri mezzi possono essere necessari per prevenire disturbi della cornea.



Dysport deve essere somministrato con cautela nei pazienti che presentano problemi di deglutizione o respiratori poiché questi potrebbero aggravarsi **in seguito alla diffusione dell'effetto della tossina nei muscoli coinvolti in queste funzioni**. Aspirazione si è verificata solo in rari casi e costituisce un possibile rischio nel trattamento di pazienti che presentano disturbi cronici di tipo respiratorio.

Dysport non deve essere usato per trattare la spasticità nei pazienti che hanno sviluppato una contrattura fissa.

Dysport deve essere usato con cautela e sotto stretta supervisione, nei pazienti che presentino evidenza clinica o subclinica di una marcata deficienza della trasmissione neuromuscolare (es. miastenia gravis). Tali pazienti possono presentare un'aumentata sensibilità agli agenti come Dysport che può risultare in un'eccessiva debolezza muscolare.

La dose raccomandata e frequenza di somministrazione non devono essere superate (vedere paragrafo 4.2)

**I pazienti e le persone che li accudiscono devono essere avvertiti che in caso di comparsa di problemi di deglutizione, di parola o di disturbi respiratori è necessario un immediato trattamento ed intervento medico.**

Come per qualsiasi iniezione intramuscolare Dysport deve essere utilizzato solo quando ritenuto strettamente necessario nei pazienti con prolungato tempo di sanguinamento o con infezioni o processi infiammatori in sede di iniezione.

Dysport deve essere usato con cautela quando il muscolo da trattare mostra atrofia. Sono stati segnalati casi di atrofia muscolare dopo l'uso della tossina botulinica (vedere paragrafo 4.8).

Dysport deve essere utilizzato per trattare un singolo paziente, in una singola sessione. L'eventuale residuo deve essere eliminato come descritto nel paragrafo 6.6 (Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione). Precauzioni specifiche devono essere adottate per la preparazione e la somministrazione del prodotto, per l'inattivazione e l'eliminazione della soluzione residua inutilizzata (vedere paragrafo 6.6).

Il prodotto contiene piccole quantità di albumina umana. Il rischio di trasmissione di infezioni virali non può essere escluso con assoluta certezza in seguito all'utilizzo di sangue o di suoi componenti di derivazione umana.

La formazione di anticorpi verso la tossina botulinica è stata osservata raramente nei pazienti che hanno ricevuto Dysport. Dal punto di vista clinico la presenza di una sostanziale riduzione della risposta alla terapia e/o la necessità di aumentare in modo consistente le dosi potrebbe far sospettare la presenza di anticorpi neutralizzanti.

I medici che praticano la terapia con Dysport del blefarospasmo e spasmo emifacciale devono essere esperti nell'anatomia dell'occhio e del relativo apparato neuromuscolare, di qualsiasi situazione anatomica anormale dovuta a precedenti interventi chirurgici, nonché delle tecniche standard elettromiografiche.

Si raccomanda altresì di avere a disposizione strumenti appropriati per la decompressione dell'orbita e un oftalmoscopio per la possibilità che si verifichino emorragie retrobulbari e/o penetrazione accidentale dell'ago nell'orbita.

### Uso pediatrico

Per il trattamento della spasticità associata a paralisi cerebrale nei bambini, Dysport deve essere usato solo nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni. Molto raramente sono state riportate segnalazioni post-marketing relative ad una possibile diffusione a distanza della tossina in pazienti pediatrici con comorbidità, prevalentemente con paralisi cerebrale. In generale, la dose utilizzata in questi casi era superiore a quella raccomandata (vedere paragrafo 4.8).

Sono state riportate rare segnalazioni spontanee di decesso a volte associate a polmonite da aspirazione in bambini con grave paralisi cerebrale dopo il trattamento con tossina botulinica, inclusi i casi di utilizzo fuori indicazione (ad esempio area del collo). Deve essere prestata estrema cautela quando si trattano pazienti pediatrici che presentano una significativa debolezza neurologica, disfagia o hanno avuto di recente una polmonite da aspirazione o una malattia polmonare. In pazienti con scarso stato di salute di base il trattamento deve essere somministrato solo se il potenziale beneficio per il singolo paziente è considerato superiore rispetto ai rischi.

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Gli effetti della tossina botulinica possono essere potenziati da farmaci che interferiscono sulla trasmissione neuromuscolare sia direttamente che indirettamente (ad es. antibiotici aminoglicosidici, analgesici, miorilassanti (ad azione centrale e/o periferica), farmaci bloccanti non depolarizzanti curaro simili); questi farmaci devono pertanto essere utilizzati con cautela nei pazienti trattati con tossina botulinica a causa dei potenziali effetti indesiderati.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

Ci sono dati limitati riguardanti l'uso della tossina botulinica di tipo A di *Clostridium Botulinum* – complesso emoagglutinina nelle donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale se non a dosi elevate che causano tossicità nella madre (vedi paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Dysport deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio giustifica qualsiasi rischio potenziale al feto.

Dysport deve essere prescritto con cautela nelle donne in gravidanza.

Non si sa se la tossina botulinica di tipo A da *Clostridium botulinum* complesso emoagglutinina sia escreta nel latte umano.

L'escrezione della tossina botulinica di tipo A da *Clostridium botulinum* complesso emoagglutinina nel latte non è stata studiata negli animali.

L'uso della tossina botulinica di tipo A da *Clostridium botulinum* complesso emoagglutinina non è raccomandato durante l'allattamento.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Esiste un potenziale rischio di insorgenza di debolezza muscolare o di disturbi visivi, che se si manifestano, possono temporaneamente compromettere la capacità di guidare veicoli o usare macchinari

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Molto comuni >1/10; Comuni >1/100, <1/10; Non comuni >1/1.000, <1/100; Rari >1/10.000, <1/1.000; Molto rari <1/10.000

##### ***Generali***

Sono stati riportati eventi avversi correlati alla diffusione a distanza della tossina rispetto al sito di somministrazione quali bocca secca, eccessiva debolezza muscolare, disfagia, costipazione, visione offuscata, ptosi, diplopia, disfonia, aspirazione/polmonite da aspirazione, con esito fatale in casi molto rari (vedere paragrafo 4.4). Tali eventi si verificano più frequentemente con dosaggi maggiori del farmaco. Nella esperienza post-commercializzazione sono state riportate anche reazioni di ipersensibilità.

Circa il 25% dei pazienti trattati con Dysport durante studi clinici, ha manifestato un evento avverso. Le seguenti reazioni avverse sono state riscontrate in pazienti che sono stati trattati per le indicazioni che includono il trattamento del blefarospasmo, spasmo emifacciale, torcicollo, spasticità associata a paralisi cerebrale infantile o a ictus.

##### ***Patologie del sistema nervoso***

Raro: amiotrofia nevralgica

##### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo***

Non comune: prurito

Raro: rash

##### ***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione***

Comune: astenia, affaticamento, sindrome simil-influenzale e dolore/contusione nel sito di iniezione

Di seguito vengono riportate le reazioni avverse riscontrate per le singole indicazioni:

##### ***Blefarospasmo e spasmo emifacciale***

I seguenti eventi avversi, sono stati osservati nei pazienti in trattamento con Dysport per la cura di blefarospasmo e spasmo emifacciale.

##### ***Patologie del sistema nervoso***

Comune: debolezza della muscolatura facciale

Non comune: paralisi facciale

##### ***Patologie dell'occhio***

Molto comune: ptosi palpebrale

Comune: diplopia, secchezza oculare, aumentata lacrimazione

Raro: oftalmoplegia

##### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo***

Comune: edema palpebrale

Raro: entropion

Effetti indesiderati possono essere dovuti a iniezione profonda o iniezioni in sedi sbagliate di Dysport che possono temporaneamente provocare paralisi nei muscoli vicini.

**Distonia cervicale (torcicollo spasmodico)**

I seguenti eventi avversi, sono stati osservati nei pazienti in trattamento con Dysport per la cura del torcicollo spasmodico:

***Patologie del sistema nervoso***

Comune: mal di testa, capogiro, paresi facciale

***Patologie dell'occhio***

Comune: visione offuscata, acuità visiva ridotta

Non comune: diplopia, ptosi palpebrale

***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche***

Comune: disfonia, dispnea

Raro: aspirazione

***Patologie gastrointestinali***

Molto comune: disfagia, bocca secca

Non comune: nausea

***Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo***

Molto comune: debolezza muscolare

Comune: dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore alle estremità, rigidità muscolo scheletrica

Non comune: atrofia muscolare, disturbi della mandibola.

La comparsa di disfagia sembra essere correlata alla dose e si è verificata più frequentemente in seguito ad iniezioni nel muscolo sternocleidomastoideo. Una dieta leggera può essere necessaria sino alla risoluzione della sintomatologia.

**Trattamento sintomatico della spasticità degli arti inferiori associata a deformità dinamica da piede equino nei bambini di età pari o superiore a 2 anni affetti da paralisi cerebrale**

I seguenti eventi avversi sono stati osservati nei pazienti pediatrici trattati con Dysport per la spasticità dell'arto inferiore conseguente a paralisi cerebrale infantile:

***Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo***

Comuni: mialgia, debolezza muscolare

***Patologie renali ed urinarie***

Comuni: incontinenza urinaria

***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione***

Comuni: sindrome simil-influenzale, reazioni al sito di iniezione (dolore, eritema, contusioni), anormalità dell'andatura, affaticamento

Non comune: astenia

***Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura***

Comuni: lesioni accidentali in seguito a caduta

### **Spasticità focale degli arti inferiori causata da ictus nell'adulto**

I seguenti eventi avversi, sono stati osservati nei pazienti in trattamento con Dysport per la spasticità focale dell'arto inferiore causata da ictus nell'adulto:

#### ***Patologie gastrointestinali***

Comuni: disfagia

#### ***Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo***

Comuni: debolezza muscolare, mialgia

#### ***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione***

Comuni: astenia, affaticamento, sindrome simil-influenzale, reazioni al sito di iniezione (dolore, contusioni, eruzioni cutanee, prurito)

#### ***Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura***

Comuni: cadute

### **Spasticità focale dell'arto superiore nell'adulto**

I seguenti eventi avversi, sono stati osservati nei pazienti in trattamento con Dysport per la spasticità focale dell'arto superiore nell'adulto:

#### ***Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione***

Comune: astenia, affaticamento, sindrome simil influenzale, eritema, gonfiore, dolore al sito di iniezione

#### ***Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo***

Comune: debolezza dei muscoli adiacenti all'area di iniezione, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità degli arti

#### ***Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura***

Comuni: lesioni accidentali/caduta\*

\* Incidenza di caduta: 2,0% nei soggetti trattati con Dysport, 2,2% in soggetti trattati con placebo

#### ***Patologie gastrointestinali***

Non Comune: disfagia\*\*

\*\*La frequenza della disfagia deriva da dati provenienti da studi in aperto. La disfagia non è stata osservata negli studi in doppio cieco per l'indicazione al trattamento della spasticità focale dell'arto superiore negli adulti.

Effetti collaterali possono comparire dopo somministrazioni di Dysport effettuate troppo in profondità o in sede inappropriata che paralizzano temporaneamente altri gruppi muscolari vicini.

### **Spasticità focale dell'arto superiore e inferiore nell'adulto**

Durante il trattamento concomitante degli arti superiori e inferiori con Dysport alla dose totale di 1500U, non sono state identificate nuove informazioni di sicurezza oltre a quelle attese quando si trattano i soli muscoli degli arti superiori o inferiori.

### Esperienza post – marketing

Gli effetti indesiderati risultanti dalla diffusione della tossina a siti lontani dalla sede di somministrazione sono stati riportati molto raramente (eccessiva debolezza muscolare, disfagia, polmonite da aspirazione che può risultare fatale, vedere paragrafo 4.4). Il profilo delle reazioni avverse segnalate all'azienda durante la fase post-marketing, riflette la farmacologia del prodotto medicinale e le reazioni riscontrate durante gli studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Ipoestesia	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Atrofia muscolare	Non nota

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Dosi troppo elevate possono provocare paralisi neuromuscolari profonde e in distretti distanti.

Il sovradosaggio può portare ad un aumentato rischio di entrata della neurotossina nel circolo sanguigno e può determinare complicanze simili agli effetti prodotti dall'intossicazione botulinica alimentare (ad es. disfagia e disfonia).

Un supporto respiratorio può essere richiesto quando dosi eccessive causano paralisi dei muscoli respiratori.

Si consiglia un trattamento generale di supporto e respirazione artificiale fino alla risoluzione dei sintomi.

Nei casi di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio medico per rilevare qualsiasi segnale e/o sintomo di eccessiva debolezza muscolare o paralisi muscolare. Se necessario, devono essere effettuati trattamenti sintomatici.

I sintomi di sovradosaggio potrebbero non presentarsi immediatamente dopo l'iniezione.

In caso di iniezione accidentale o ingestione orale, il paziente deve essere tenuto sotto controllo medico per diverse settimane per quanto riguarda qualsiasi segnale e/o sintomo di eccessiva debolezza muscolare o paralisi muscolare.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassante ad azione periferica  
Codice ATC: M03AX01

Il complesso tossina tipo A Clostridium botulinum - emoagglutinina blocca, a livello presinaptico, la trasmissione colinergica periferica nella giunzione neuromuscolare inibendo il rilascio di acetilcolina. La tossina agisce nella terminazione antagonizzando gli eventi mediati dal calcio che culminano nel rilascio finale del neurotrasmettitore.

Non ha influenza sulla trasmissione colinergica o simpatica post-gangliare. L'azione della tossina comprende una fase iniziale di legame durante la quale la tossina aderisce rapidamente e selettivamente alla membrana nervosa presinaptica; una seconda fase di penetrazione con passaggio della membrana pre-sinaptica; una terza fase, infine, di inibizione del rilascio dell'acetilcolina mediato dal calcio, diminuendo, quindi, il potenziale di placca e provocando la paralisi.

Il recupero della trasmissione si ha gradualmente con il formarsi di nuovi terminali nervosi con la parte post-sinaptica della giunzione neuro-muscolare; tale processo si verifica nell'animale, entro 6-8 settimane.

#### ***Trattamento sintomatico della spasticità degli arti inferiori associata a deformità dinamica da piede equino nei bambini di età pari o superiore a 2 anni affetti da paralisi cerebrale***

È stato condotto uno studio multicentrico in doppio-cieco, controllato con placebo (studio Y-55-52120-141) in bambini con deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità da paralisi cerebrale. Un totale di 239 pazienti naïve o non-naïve alla tossina botulinica con punteggio della scala MAS (*Modified Ashworth Scale*) di grado 2 o superiore e punteggio della scala Tardieu tra 2 e 4 sono stati arruolati a ricevere Dysport 10 U/kg/arto inferiore, Dysport 15 U/kg/arto inferiore o placebo. Il 41% dei pazienti sono stati trattati in entrambi gli arti con una dose totale di Dysport di 20 U / kg o di 30 U / kg. La variabile primaria di efficacia era la variazione media rispetto al basale della scala MAS nel complesso gastrocnemio-soleo alla settimana 4. Le variabili secondarie di efficacia erano la media del punteggio della scala PGA (*Physicians Global assessments*) e la media del punteggio della scala GAS (*Goal Attainment Scaling*) alla settimana 4. I pazienti sono stati seguiti per almeno 12 settimane dopo il trattamento fino ad un massimo di 28 settimane. Al termine di questo studio, ai pazienti è stato proposto di entrare in uno studio in aperto di estensione (Studio Y-55-52120-147).

Variazione media rispetto al basale della scala MAS alla settimana 4 e alla settimana 12 e di PGA e GAS alla settimana 4 e alla settimana 12 (popolazione ITT).

Parametri	Placebo (N=77)	Dysport	
		10 U/kg/arto (N=79)	15 U/kg/arto (N=79)
Variazione della media LS rispetto al valore basale del punteggio MAS nel complesso gastrocnemio-soleo Settimana 4	-0.5	-0.9 **	-1.0 ***



Settimana 12	-0.5	-0.8 *	-1.0 ***
Media LS della PGA in risposta al trattamento [b]			
Settimana 4	0.7	1.5 ****	1.5 ****
Settimana 12	0.4	0.8 *	1.0 **
Media LS del punteggio GAS [a]			
Settimana 4	46.2	51.5 *****	50.9 **
Settimana 12	45.9	52.5 ***	50.5 *
<p>* <math>p \leq 0.05</math>; ** <math>p \leq 0.003</math>; *** <math>p \leq 0.0003</math> rispetto al Placebo; **** <math>p \leq 0.0001</math> rispetto al Placebo; ***** <math>p \leq 0.0006</math>; LS= Least Square (minimi quadrati)</p> <p>[a] punteggio della scala GAS progressivo verso gli obiettivi che sono stati selezionati al basale da un elenco di 12 categorie.</p> <p>I cinque obiettivi più comunemente selezionati sono stati: miglioramento del pattern del cammino (70,2%), miglioramento dell'equilibrio (32,3 %), diminuita frequenza di cadute (31,1 %), diminuito rischio di inciampare (19,6 %) miglioramento della resistenza (17,0 %)</p>			

È stato osservato un miglioramento della spasticità del complesso gastrocnemio-soleo, valutato con la scala Tardieu. Il grado di spasticità (Y) ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo sia per il gruppo in trattamento con Dysport 10 U/kg/arto inferiore che per quello in trattamento con 15 U/kg/arto inferiore alla settimana 4 e alla settimana 12, e il miglioramento dell'angolo di reazione muscolare (Xv3) è stato significativo per il gruppo in trattamento con Dysport 10 U/kg/arto inferiore alla settimana 12 ( $p \leq 0.05$ ) e per il gruppo di trattamento con Dysport 15 U/kg/arto inferiore alla settimana 4 ( $p \leq 0.0003$ ) e alla settimana 12 ( $p \leq 0.003$ ). Non sono state osservate differenze significative per l'angolo di arresto (Xv1) e per l'angolo di spasticità (X), eccetto per il trattamento con Dysport 15 U/kg/arto inferiore alla settimana 4 ( $p \leq 0.05$ ).

Entrambi i gruppi in trattamento con Dysport 10 U/kg/arto inferiore e 15 U/kg/arto inferiore, hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto al basale del punteggio complessivo ottenuto con la scala OGS (*Observational Gait Scale*) alla settimana 4 rispetto al placebo e una percentuale significativamente più alta di pazienti risultava responder al trattamento relativamente al primo contatto a terra del piede secondo la scala OGS alla settimana 4 e alla settimana 12.

Non sono stati osservati miglioramenti significativi del dolore misurato mediante la FPS (*Facial Pain Scale*) per nessuno dei due gruppi di trattamento.

I genitori hanno completato il Form condizione-specifico per la paralisi cerebrale (CP) del Questionario per la Qualità di Vita Pediatrica (*Paediatric Quality of Life Inventory*). È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della fatica rispetto al basale alla settimana 12 nei gruppi trattati con Dysport 10 U/kg /arto inferiore e Dysport 15 U/kg/arto inferiore rispetto al placebo. Non sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi nelle altre sottoscale né nei punteggi relativi alla scala generica (*Generic Core Scale*).

Al termine di questo studio, 216 pazienti sono entrati in uno studio di estensione in aperto (Y 55 52.120-147) dove potevano ricevere fino a 4 cicli di ri-trattamento in base alla necessità clinica. Durante lo studio potevano essere iniettati sia i muscoli distali (gastrocnemio, soleo e tibiale posteriore) che prossimali (muscoli posteriori della coscia e adduttori dell'anca). È stato osservato un mantenimento dell'efficacia ottenuta nel corso dello studio in doppio cieco

relativamente ai parametri misurati con le scale MAS (fino al terzo ciclo di trattamento), PGA (per i 4 cicli di trattamento) e GAS (per i primi due cicli di trattamento).

La maggior parte dei pazienti negli studi clinici sono stati ritrattati dopo 16-22 settimane, ma alcuni pazienti hanno avuto una risposta più duratura (28 settimane).

### ***Trattamento sintomatico della spasticità focale negli adulti.***

#### ***Arto superiore***

L'efficacia e la sicurezza di Dysport nel trattamento della spasticità focale degli arti superiori sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 238 pazienti (159 nel braccio Dysport e 79 nel braccio placebo) affetti da spasticità degli arti superiori post-ictus o correlata a lesioni cerebrali post-traumatiche insorte da almeno 6 mesi.

La variabile primaria di efficacia è stata il tono muscolare del gruppo di muscoli target primario (*PTMG-primary targeted muscle group*) alla settimana 4, misurato mediante la scala MAS (*Modified Ashworth Scale*) e il primo endpoint secondario è stato la valutazione globale di risposta al trattamento effettuata dal medico (*Physician Global Assessment - PGA*). Per i gruppi muscolari trattati e le dosi somministrate vedere le informazioni riportate al paragrafo 4.2.

I risultati principali relativi al tono muscolare (scala MAS) raggiunti alla settimana 4 e alla settimana 12 sono i seguenti:

	Settimana 4			Settimana 12		
	Placebo (N=79)	Dysport (500 unità) (N=80)	Dysport (1000 unità) (N=79)	Placebo (N=79)	Dysport (500 unità) (N=80)	Dysport (1000 unità) (N=79)
Variazione della media LS rispetto al valore basale del tono muscolare del PTMG (MAS)	-0.3 n=79	-1.2** n=80	-1.4** n=79	-0.1 n=75	-0.7** n=76	-0.8** n=76
Media LS della PGA in risposta al trattamento	0.7	1.4*	1.8**	0.4 n=75	0.5 n=76	1.0* n=75
Variazione della media LS rispetto al valore basale del tono muscolare dei muscoli flessori del polso in base alla MAS	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
Variazione della media LS rispetto al valore basale del tono muscolare dei muscoli flessori delle dita in base	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70

alla MAS						
Variazione della media LS rispetto al valore basale del tono muscolare dei muscoli flessori del gomito in base alla MAS	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46
Variazione rispetto al valore basale del tono muscolare dei muscoli estensori della spalla in base alla MAS (1)	-0.4 n=12	-0.6 n=7	-0.7 n=6	0.0 n=12	-0.9 n=7	0.0 n=6
<p>*p&lt;0.05; ** p&lt;0.0001;          LS = Least Square (minimi quadrati)          (1) Nessun test statistico effettuato a causa della bassa frequenza da parte di gruppi di trattamento e il gruppo placebo</p>						

Per studiare l'effetto del trattamento sul danno funzionale, sono state effettuate valutazioni mediante la Disability Assessment Scale [DAS]. Non è stata dimostrata alla settimana 4 una differenza statisticamente significativa di Dysport 500 U e Dysport 1000 U rispetto al placebo. I risultati secondo i punteggi della scala DAS per il principale gruppo di trattamento (popolazione ITT) sono riportati di seguito:

Gruppo di trattamento	Settimana 4 % Responders	Settimana 12 % Responders
Dysport 500U	50.0% n=80 p = 0.13	41.3% n=76 p = 0.11
Dysport 1000U	62.0% n=78 p = 0.0018	55.7% n=76 p = 0.0004
Placebo	39.2% n=79	32.9% n=75

\* Gli ambiti indagati nella DAS sono igiene, posizione assunta dall'arto superiore, vestizione e dolore.

La somministrazione di Dysport 1000 U è stata correlata ad un miglioramento clinicamente significativo del grado di flessibilità articolare attivo (*active range of motion - AROM*), nelle articolazioni del gomito, del polso e delle dita alla settimana 4, rispetto al placebo.

Inoltre, sono stati segnalati, alla settimana 4, miglioramenti statisticamente significativi dell'angolo di spasticità e del grado di spasticità di gruppi muscolari del gomito, del polso e delle dita rispetto al placebo, valutati con la Scala Tardieu, sia al dosaggio di 500 unità che di 1000 unità.

Le riduzioni del grado di spasticità sono risultate statisticamente significative anche alla 12 settimana per tutti i gruppi muscolari alla dose 1000 U rispetto al placebo.

Alle settimane 4 e 12 è stato osservato anche un miglioramento significativo nella facilità di applicazione di uno splint da parte dei pazienti nel gruppo in trattamento con Dysport 500 U e 1000 U rispetto al gruppo placebo.

La maggior parte dei pazienti ha avuto necessità di un nuovo trattamento dopo 12-16 settimane; in alcuni pazienti la durata della risposta è stata più lunga (20 settimane).

In un successivo studio di estensione in aperto, il ri-trattamento è stato determinato dalla necessità clinica dopo un minimo di 12 settimane. Dosi maggiori di 1000 U e non superiori alle 1500 U sono state consentite quando erano iniettati i muscoli delle spalle: tricipite brachiale, grande pettorale, subscapolare, grande dorsale, in pazienti affetti da spasticità post-stroke o post lesione cerebrale. Dopo iniezioni ripetute, l'efficacia di Dysport si è mantenuta fino ad 1 anno, secondo la scala MAS (come dimostrato dalle percentuali di risposta che variano dal 75% al 80% nello studio in aperto rispetto al 75% nello studio placebo-controllo) e dalla PGA quando iniettato nei muscoli degli arti superiori: flessore radiale del carpo (FRC), flessore ulnare del carpo (FUC), flessore profondo delle dita (FDP), flessore superficiale delle dita (FDS), brachiale, brachioradiale, bicipite brachiale, flessore lungo del pollice, adduttore del pollice, pronatore rotondo e i muscoli della spalla sopra elencati. L'effetto di Dysport era anche mantenuto o migliorato nella funzione passiva (Disability Assessment Scale), spasticità (scala Tardieu), nella AROM e nella facilità di applicazione di splint.

### ***Arto inferiore***

L'efficacia e la sicurezza di Dysport per il trattamento della spasticità focale degli arti inferiori è stata valutata in uno studio registrativo randomizzato, multicentrico, in doppio-cieco, controllato con placebo condotto su 385 pazienti affetti da spasticità degli arti inferiori causata da lesioni post-ictus (N= 331) o da lesioni cerebrali post-traumatiche (N=50); 255 soggetti sono stati trattati con Dysport e 130 con placebo. L'end-point primario era il miglioramento del tono muscolare valutato in base al punteggio ottenuto con la scala di Ashworth (MAS) all'articolazione della caviglia a distanza di 4 settimane dal trattamento.

Un volume totale di 7,5 mL di Dysport 1000 U (N = 125) o di Dysport 1500 U (N = 128) o di Placebo (N = 128) è stato diviso tra i muscoli gastrocnemio, soleo e almeno un altro muscolo dell'arto inferiore in base al quadro clinico.

Quando è stato valutato il punteggio MAS alla caviglia con il ginocchio esteso (coinvolgimento di tutti i flessori plantari), è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo con il dosaggio di 1500 U rispetto al placebo alla settimana 4,

Quando è stato valutato il punteggio MAS alla caviglia con il ginocchio flesso (coinvolgimento di tutti i flessori plantari tranne il gastrocnemio), è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo, sia con il dosaggio di 1000U che di 1500U rispetto al placebo, alla settimana 4 e alla settimana 12.

Usando la scala di Tardieu (TS), sono stati rilevati miglioramenti statisticamente significativi del grado di severità della spasticità con il dosaggio 1000 U e 1500 U. Non sono state osservate differenze significative nella velocità di deambulazione in nessuna delle condizioni analizzate (piedi nudi, con scarpe, a velocità confortevole, alla massima velocità).

Sulla base di un'analisi post hoc, a causa della distribuzione non-normale dei dati PGA, il trattamento con Dysport è stato anche associato ad un miglioramento clinico statisticamente significativo con entrambe le dosi, in base alla valutazione globale di risposta al trattamento effettuata dal medico (*Physician Global Assessment - PGA*).

Al termine di questo studio, 345 pazienti hanno proseguito nello studio di estensione in aperto nel quale venivano ri-trattati con Dysport 1000 U o 1500 U in base al quadro clinico.

Per i soggetti con coesistente spasticità dell'arto superiore e inferiore era consentita la suddivisione della dose massima di 1500 U in una dose di 1000 U da iniettare nell'arto inferiore e di 500 U da iniettare nell'arto superiore.

Il miglioramento (MAS e PGA) dell'arto inferiore osservato nello studio in doppio cieco aumentava nei cicli di trattamento successivi. Il grado di severità della spasticità (TS) rimaneva costante rispetto ai risultati ottenuti nello studio in doppio cieco. Dopo cicli ripetuti di trattamento è stato osservato un miglioramento della velocità di deambulazione.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di farmacocinetica nell'animale con tossina botulinica sono di difficile esecuzione a causa della sua elevata attività, del dosaggio necessariamente molto basso, dell'alto peso molecolare e della difficoltà di marcatura per ottenere un'attività specifica sufficientemente elevata.

Studi effettuati con tossina marcata con I125 hanno dimostrato che il legame col recettore è specifico e saturabile e che un'alta densità dei recettori contribuisce ad un'elevata attività.

Nella scimmia la risposta dose-tempo ha messo in evidenza come l'effetto insorga dopo 2-3 giorni a dosi basse e il picco compaia 5-6 giorni dopo l'iniezione. La durata d'azione, misurata dalla variazione dell'allineamento oculare e dalla paralisi muscolare, è variabile da due settimane a 8 mesi. Analogo comportamento è stato osservato nell'uomo ed è attribuito al processo di legame, internalizzazione e modificazione della funzionalità della giunzione neuromuscolare.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità cronica condotto su ratti con dosi fino a 12 unità /animale, non sono stati rilevati segni di tossicità sistemica.

Studi di tossicità riproduttiva nei ratti e conigli gravidi ai quali è stato somministrato il complesso tossina di tipo A di Clostridium Botulinum - emoagglutinina in una iniezione intramuscolare giornaliera a dosi di 79 unità/kg e 42 unità/kg rispettivamente nei ratti e nei conigli, non hanno evidenziato effetti sugli embrioni e sui feti. A dosi più elevate è stata osservata in entrambe le specie severa tossicità materna associata alla perdita dell'annidamento. Il complesso tossina di tipo A di Clostridium botulinum - emoagglutinina non ha mostrato attività teratogena né nei ratti né nei conigli. Non sono stati osservati effetti in studi pre e post-natali sulla generazione F1 nei ratti. A dosi elevate, la fertilità dei maschi e delle femmine risultava diminuita, a causa di un ridotto accoppiamento conseguente alla paralisi muscolare.

In uno studio pilota a dose singola, i ratti in età giovanile, sia di sesso maschile che femminile, trattati con la dose più elevata (10 U), hanno mostrato un lieve ritardo nella maturazione sessuale, associato ad un ridotto peso corporeo e ad un ritardo di accrescimento; tuttavia le successive prestazioni di accoppiamento e la fertilità non sono risultate influenzate.

In uno studio di tossicità condotto su ratti in età giovanile, nei ratti trattati ogni settimana a partire dal giorno 21 postnatale (età dello svezzamento) fino a 13 settimane (età paragonabile a bambini di 2 anni di età), e sino all'età di giovani adulti (11 somministrazioni in 10 settimane, fino ad una dose totale di circa 36U/kg), è stata rilevata una riduzione della dimensione del muscolo gastrocnemio iniettato; tale effetto si è mostrato parzialmente reversibile. Non sono stati rilevati effetti negativi sulla crescita post-natale (compresa la valutazione scheletrica), sullo sviluppo riproduttivo, neurologico e neurocomportamentale.

Gli effetti osservati negli studi preclinici di tossicità cronica e in età giovanile sono stati limitati alla necessità di cambiare il muscolo di iniezione, correlata al meccanismo d'azione del complesso tossina di tipo A di Clostridium Botulinum - emoagglutinina.

Non sono state rilevate irritazioni oculari conseguenti alla somministrazione del complesso tossina di tipo A di Clostridium Botulinum - emoagglutinina nell'occhio del coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Albumina umana e lattosio

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

La validità del prodotto confezionato integro è di 2 anni ad una temperatura compresa tra 2°C-8°C. Il prodotto, dopo ricostituzione, può essere conservato fino ad un massimo di 8 ore a 2°C-8°C purché la ricostituzione avvenga in ambiente controllato e asettico. Dal momento che Dysport non contiene agenti antimicrobici, il prodotto deve essere somministrato immediatamente dopo la sua ricostituzione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare i flaconi sigillati alla temperatura di 2°C-8°C. Dysport deve essere conservato in frigorifero presso l'ospedale ove viene praticata l'iniezione e non deve essere consegnato al paziente per la conservazione. Dysport, dopo ricostituzione, può essere conservato in frigorifero (2°C-8°C) fino ad un massimo di 8 ore prima dell'uso, purché la ricostituzione avvenga in ambiente controllato e asettico.

Dysport non deve essere congelato.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in vetro neutro tipo I (Ph. Eur.), incolore, capacità 3 mL. Il flacone è chiuso con tappo butilico di 13 mm speciale per liofilizzazione e sigillo di alluminio da 13 mm tipo 1.

#### *Confezione*

Confezione di 2 flaconi di polvere dosata a 500 unità di complesso tossina tipo A Clostridium botulinum - emoagglutinina.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedi posologia e modo di somministrazione (paragrafo 4.2.).

Immediatamente dopo il trattamento del paziente, l'eventuale residuo di farmaco nel flacone o nella siringa deve essere inattivato con soluzione diluita di ipoclorito (1% di cloro disponibile).

Tutte le operazioni devono essere effettuate secondo gli standard della pratica ospedaliera.

L'eventuale fuoriuscita di Dysport deve essere eliminata con panno assorbente imbevuto di soluzione diluita di ipoclorito.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

IPSEN S.p.A. - Via del Bosco Rinnovato, 6 - Milanofiori Nord – Palazzo U7 - 20057 Assago (MI)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“500 U polvere per soluzione iniettabile per uso intramuscolare e sottocutaneo” 2 flaconi  
AIC n. 028362022

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 15.11.1994

Data dell'ultimo rinnovo: 31.08.2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco