

DYSPO[®]RT 300 U
Complejo Toxina tipo A de Clostridium botulinum – Hemaglutinina
Polvo para Solución Inyectable

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DYSPO[®]RT

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DYSPO[®]RT Polvo para Solución Inyectable contiene 300 UNIDADES IPSEN* por vial de Complejo de Toxina tipo A de Clostridium Botulinum – Hemaglutinina, 125 mcg de solución de albumina y 2.5 mg de Lactosa liofilizado en una solución estéril como preservativo.

* Una unidad Ipsen (U) se define como la dosis media letal intraperoneal (LD50) en ratones de Dysport Polvo para Solución Inyectable reconstituido.

UNA UNIDAD IPSEN no es equivalente a UNA UNIDAD de otra preparación de toxina botulínica.

A partir de ahora en esta información del producto, el término unidad Ipsen será simplemente reemplazado por el término unidad.

Complejo de Toxina tipo A de *Clostridium Botulinum* – Hemaglutinina tiene un peso molecular de aproximadamente 900,000 Da y es un complejo de proteínas.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1 LISTA DE EXCIPIENTES

3. FORMA FARMACEUTICA:

DYSPO[®]RT 300U es un polvo liofilizado blanco para inyección en un vial de vidrio claro.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS:

4.1. INDICACIONES TERAPEUTICAS

Para el tratamiento de:

- Tratamiento sintomático de Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos
- Tratamiento sintomático de Espasticidad focal que afecta las extremidades inferiores en adultos
- Tortícolis espasmódica en adultos.
- Tratamiento sintomático de Espasticidad focal de miembros inferiores en niños de dos años de edad o mayores.
- Blefaroespasmó en adultos.
- Espasmo hemifacial en adultos.
- Líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales (patas de gallo) en adultos.

4.2. DOSIS Y METODO DE ADMINISTRACIÓN

LAS UNIDADES DE DYSPORT SON ESPECÍFICAS PARA LA PREPARACIÓN Y NO SON INTERCAMBIABLES CON OTRAS PREPARACIONES DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente. El distribuidor del producto puede facilitar el entrenamiento en la administración de inyecciones de DYSPORT.

Espasticidad focal que afecta extremidades superiores en adultos

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, basado en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con DYSPORT. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 U, 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados (Tabla 1) en una sesión de tratamiento. La dosis máxima recomendada es 1000U en una cesión única de tratamiento. Las dosis superiores a 1000U y hasta 1500U, cuando también fueron inyectados los músculos del hombro, se han utilizado pero no se han estudiado adecuadamente.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado intramuscularmente en cualquier sitio de inyección individual. Las dosis superiores a 1500U de DYSPORT no se investigaron para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores en adultos.

Tabla 1: Dosificación de DYSPORT por músculo para la espasticidad de las extremidades superiores

Músculos inyectados	Dosis recomendada de DYSPORT (U)
Flexores de muñeca	
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexores de dedos	
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Flexores y pronadores del codo	
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Músculos del hombro	
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

El tratamiento repetido con DYSPORT debe administrarse cuando el efecto de una inyección anterior haya disminuido, pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos se retiraron entre las 12-16 semanas; sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 20 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de DYSPORT y los músculos que deben inyectarse. La mejora clínica se puede esperar una semana después de la administración de DYSPORT.

Niños: No se ha demostrado la seguridad y eficacia de DYSPORT en el tratamiento de la espasticidad del brazo en niños.

Espasticidad focal que afecta las extremidades inferiores en adultos

Se pueden administrar dosis de hasta 1500 U por vía intramuscular en una sola sesión de tratamiento. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U. En general, no se debe administrar más de 1 ml en ningún sitio de inyección único.

Tabla 2. Dosificación de DYSPORT por músculo para la espasticidad de las extremidades inferiores

Músculo Inyectado	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por músculo
Distal		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
Tibialis posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2
Proximal		
Rectus femoris	100 – 400 U	1 - 3
Hamstrings	100 – 400 U	1 - 3
Adductor magnus	100 – 300 U	1 - 3
Adductor Longus	50 – 150 U	1 - 2
Adductor Brevis	50 – 150 U	1 - 2
Gracilis	100 – 200 U	1 - 3
Gluteus maximus	100 – 400 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de DYSPORT y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o

ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de DYSPORT se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos, pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Espasticidad focal que afecta las Extremidades superiores e inferiores en adultos

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de DYSPORT a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo sin exceder una dosis total de 1500U.

Tortícolis espasmódica

Las dosis recomendadas para el tratamiento de tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es 250-500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida y administrada en los dos o tres músculos más activos del cuello.

Para la tortícolis rotacional distribuya la dosis óptima administrando el 70% de la dosis en el músculo splenius capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación del mentón / cabeza y el 30% de la dosis en el músculo esternomastoideo, contralateral a la rotación.

Para el laterocollis, distribuya la dosis óptima administrando el 70% de la dosis en el músculo splenius capitis ipsilateral y el 30% de la dosis en el músculo esternomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con la elevación del hombro, los músculos trapecioideo ipsilateral o musculo elevador de la escápula también pueden requerir tratamiento, de acuerdo con la hipertrofia visible del músculo o los hallazgos electromiográficos (EMG). Cuando se requieren inyecciones de tres músculos, distribuya el 60% de la dosis óptima en el splenius capitis, el 20% en el sternomastoideo y el 20% en el tercer músculo.

Para retrocollis distribuya la dosis óptima administrando el 50% de la dosis en cada uno de los músculos splenius capitis. Las inyecciones bilaterales de splenii pueden aumentar el riesgo de debilidad muscular del cuello.

Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Tratamiento de espasticidad focal de extremidades inferiores en niños de dos años de edad o mayores.

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas.

La dosis total máxima de DYSPORT administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de DYSPORT por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo. No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección. Consulte la tabla 3 para la dosificación recomendada.

Tabla 3: Dosificación de DYSPORT para espasticidad muscular de miembros inferiores en niños > 2 años

Músculo Inyectado	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Distal		
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Proximal		
Tendones	5 a 6 U/Kg	Hasta 2
Aductores superiores	3 a 10 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/Kg/pierna si se inyecta solo en músculos distales, solo músculos proximales o multinivel (músculos distales más proximales)	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

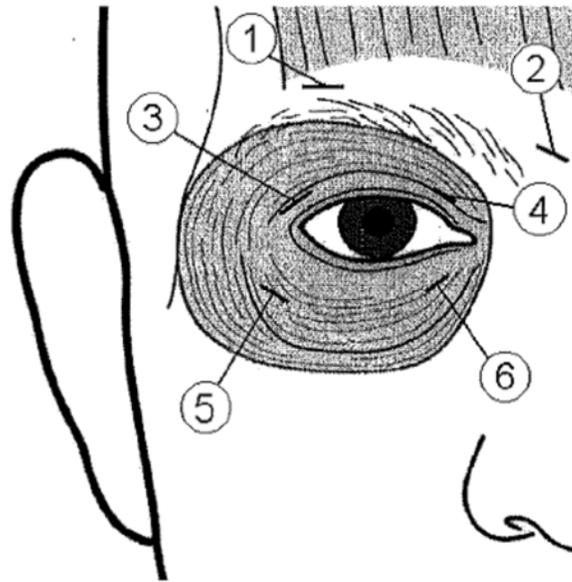
Debe administrarse el tratamiento repetido con DYSPORT cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retiraron entre 16 - 22 semanas; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de DYSPORT y los músculos a inyectar.

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial

En un ensayo clínico sobre el uso de DYSPORT para el tratamiento del blefaroespasmos esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Por lo tanto, si se elige una dosis de 40 unidades por ojo para el tratamiento inicial, el paciente puede beneficiarse de una dosis de 80 unidades por ojo para tratamientos posteriores si se requiere una acción de mayor duración. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis.

Para una dosis inicial de 40 unidades por ojo, la inyección de 10 unidades se debe hacer medialmente y de 10 unidades se deben hacer lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de ambos músculos superior (3 y 4) e inferior orbicularis oculi (5 y 6) de cada ojo. Dependiendo de los músculos implicados en los síntomas del blefaroespasmos en el paciente tratado, pueden ser necesarias inyecciones adicionales en los sitios 1 y 2.

Para reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas. En las administraciones

posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades medialmente y 20 unidades lateralmente, 80 unidades: 20 unidades medialmente y 20 unidades lateralmente; o hasta 120 unidades: 20 unidades medialmente y 40 unidades lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima no debe superar la dosis total de 120 unidades por ojo.

Líneas glabellares

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local. Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y palpan al máximo ceño. Antes de la inyección, colocar el pulgar o índice con firmeza debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La inyección intramuscular se debe realizar en ángulos rectos a la piel con una aguja estéril de calibre 29-30. La aguja debe apuntar hacia arriba y medialmente durante la inyección.

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 mL) de DYSPORT para ser dividida equitativamente entre 5 sitios de inyección. Se deben administrar 10 unidades por vía intramuscular en cada uno de los 5 sitios que se muestran en el siguiente diagrama de la siguiente manera:

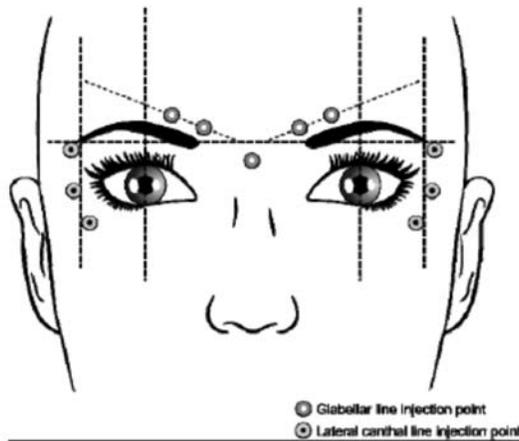
Músculos corrugador: Un total de 4 inyecciones (2 en cada uno de los músculos corrugador izquierdo y derecho) a intervalos de 5 mm. El más medial de los dos puntos corrugador en cada lado se localiza en una línea vertical, paralela a, pero 8 mm lateral a la línea vertical medial y en un punto en esta línea vertical 8 mm por encima del margen orbital superior. Las inyecciones más corrugadoras laterales deben colocarse al menos a 1 cm (es decir, 10 mm) por encima del reborde supraorbitario óseo (borde orbital) y a 5 mm del sitio de inyección más medial.

Músculo procerus: una inyección en el músculo *procerus* en la intersección de la línea vertical medial y la línea horizontal en el nivel de los ángulos naso-frontales.

Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, debe evitarse la inyección cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con complejos más grandes de depresores de cejas (depresor supercilii).

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de la evaluación. En estudios clínicos, algunos pacientes todavía respondían al tratamiento durante hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses (ver 5.1 Ensayos clínicos). Debe haber un intervalo mínimo de 12 semanas entre los tratamientos.

Niños: El uso del producto no se recomienda para la mejora temporal de las líneas glabellares de moderadas a graves en pacientes menores de 18 años.



Líneas cantales laterales:

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local. La inyección intramuscular se debe realizar en un ángulo de 20° - 30° con la piel usando una aguja estéril de calibre 29-30.

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de DYSPORT, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección. La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de la evaluación. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente que cada tres meses.

La eficacia y la seguridad de las inyecciones repetidas de DYSPORT se han evaluado en líneas de cavidad lateral durante hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: El uso del producto no es recomendado para la mejora temporal de líneas cantales laterales moderadas a severas en pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

La porción central expuesta del tapón de goma se debe limpiar con alcohol inmediatamente antes de perforar el tabique. Se debe usar una aguja estéril de calibre 23 o 25. El producto debe reconstituirse como se describe a continuación e inyectarse como se describe arriba para cada indicación específica.

DYSPORT es administrado por:

- inyección intramuscular para el tratamiento de la espasticidad focal que afecta a la extremidad superior y / o inferior en adultos, espasticidad focal de la extremidad inferior en niños, tortícolis espasmódica, líneas glabellares y líneas cantales laterales.
- inyección subcutánea para el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial

Reconstitución

DYSPOORT se reconstituye con inyección de cloruro sódico BP (0,9%) para dar una solución que contiene 100, 200 o 500 unidades por ml de DYSPOORT como se describe en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Reconstitución de DYSPOORT 125U, 300U, 500U por vial (de acuerdo con las instrucciones de dosificación específicas de la indicación descritas anteriormente)

Presentación de Dysport	Solvente adicionado al vial (Cloruro de sodio inyectable 0.9%)	Dosis resultante (Unidades Dysport®/0.1 mL)
500 unidades/vial	1.0 mL	50
	2.5 mL	20
	5.0 mL	10
300 unidades/vial	0.6 mL	50
	1.5 mL	20
	3.0 mL	10
125 unidades/vial	0.63 mL	20

Para la espasticidad de las extremidades inferiores pediátricas, que se dosifica utilizando la unidad por peso corporal, puede requerirse una dilución adicional para alcanzar el volumen final de inyección.

Instrucciones de uso/manipulación

DYSPOORT no contiene agente antimicrobiano. El producto debe ser administrado dentro de una hora después de reconstitución para reducir el riesgo microbiológico. Si es necesario se puede mantener entre 2°C y 8°C durante 24 horas después de la reconstitución. El producto es para el tratamiento de un único paciente en una única ocasión. Descartar cualquier residuo.

Inmediatamente después del tratamiento del paciente, cualquier residuo de DYSPOORT el cual pueda estar presente en el vial o la jeringa debe ser inactivado con solución diluida de hipoclorito (cloro disponible 1%). A partir de entonces, todos residuos se deben disponer de acuerdo con las prácticas hospitalarias estándar. Un derrame de DYSPOORT se debe limpiar con un paño absorbente empapado en una solución de hipoclorito diluido.

4.3. CONTRAINDICACIONES

DYSPOORT está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de DYSPOORT (ver Sección 6.1 LISTA DE EXCIPIENTES).

DYSPOORT está contraindicado en pacientes con diagnóstico de miastenia gravis o síndrome de Eaton – Lambert (miasténico).

DYSPOORT está contraindicado en presencia de cualquier signo de infección en el sitio de inyección propuesto.

4.4. ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Las dosis recomendadas y las frecuencias de administración para DYSPOORT no deben ser excedidas. Dosis extensivas o inadecuadas fuera del rango de dosis recomendada pueden conducir a un incremento en el riesgo de efectos adversos.

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del

sitio de administración. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichos efectos indeseables se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

DYSPOORT debe ser administrado con precaución a pacientes con problemas existentes al tragar o respirar ya que estos problemas pueden empeorar luego de la distribución de los efectos de la toxina en los músculos relevantes. En raros casos ha ocurrido aspiración y es un riesgo cuando se están tratando pacientes quienes han tenido trastornos respiratorios crónicos.

Se debe tener precaución cuando se trata a pacientes adultos, especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caerse. En estudios clínicos controlados con placebo donde los pacientes fueron tratados por espasticidad de las extremidades inferiores, 6.3% y 3.7% de los pacientes experimentaron una caída en los grupos DYSPOORT y placebo, respectivamente.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para tragar o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo. Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

DYSPOORT solamente debe ser usado con extrema precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de cualquier defecto en la transmisión neuromuscular (p. ej., debilidad neuromuscular inducida (ver 4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES) o síndrome miasténico no diagnosticado). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como DYSPOORT, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva. No se recomienda el uso de DYSPOORT en cualquier paciente que sufra de algún trastorno de las neuronas motoras, p. ej. Esclerosis lateral amiotrófica.

La formación de anticuerpos contra la toxina botulínica se ha observado raramente en pacientes que reciben DYSPOORT.

Los principales factores de riesgo para la formación de anticuerpos neutralizantes después del tratamiento con DYSPOORT son dosis altas (> 600 unidades por tratamiento), intervalos cortos (<3 meses) entre las inyecciones y las inyecciones de refuerzo (dentro del primer mes de tratamiento). Clínicamente, se pueden sospechar anticuerpos neutralizantes por un deterioro sustancial en respuesta a la terapia y / o la necesidad de un uso constante de dosis mayores. En tres estudios clínicos que investigaron el uso de DYSPOORT para tratar la espasticidad de las extremidades superiores en adultos en los que se evaluaron anticuerpos neutralizantes, la presencia de tales anticuerpos raros no pareció tener un impacto significativo en la eficacia del fármaco y no se asoció con ningún efecto inesperado preocupaciones de seguridad.

Para el tratamiento de la espasticidad en niños, DYSPOORT solo debe usarse en niños de 2 años o más.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, DYSPOORT sólo debe utilizarse cuando sea

estrictamente necesario y con la debida precaución en pacientes con tiempos de sangrado prolongado. La misma precaución aplica si hay signos de inflamación en el área de inyección propuesta. En este caso, la infección debe ser descartada (ver 4.3 CONTRAINDICACIONES).

Es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de administrar DYSPORT para la corrección de líneas glabellares moderadas a aseptas. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices y cualquier alteración a dicha anatomía como resultado de intervenciones quirúrgicas previas deben ser tomados en consideración.

Este producto contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. El riesgo de transmisión de una infección viral o una infección relacionada con priones como la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob (CJD) no pueden ser excluidos con absoluta certeza después del uso de sangre humana o hemoderivados.

Reacciones de hipersensibilidad grave y/o inmediata han sido raramente reportadas. Como con todos los productos biológicos, adrenalina y otras precauciones que sean necesarias deben estar disponibles para la administración inmediata en caso ocurra una reacción anafiláctica.

Como con cualquier inyección, podría ocurrir una lesión relacionada con el procedimiento. Una inyección podría resultar en una infección localizada, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón, eritema y/o sangrado/moretos. Dolor relacionado con la aguja o la ansiedad pueden resultar en una respuesta vasovagal, p.ej. síncope, hipotensión, etc. Se deben tomar precauciones cuando se inyecta cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

DYSPORT solo debe usarse para tratar a un solo paciente, durante una sola sesión. Todo producto sobrante no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las Instrucciones de uso / manipulación (ver 4.2 DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN). Deben tomarse precauciones específicas durante la preparación y administración del producto y la inactivación y eliminación de cualquier solución reconstituida no utilizada.

DEBIDO A LA FALTA DE UNA UNIDAD INTERNACIONAL, DYSPORT NO ES TERAPÉUTICAMENTE EQUIVALENTE A OTRA PREPARACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A DE LAS ACTUALMENTE DISPONIBLES EN EL MERCADO. LAS POTENCIAS DE DYSPORT Y LAS OTRAS PREPARACIONES DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A SE BASAN EN MÉTODOS DE ENSAYO DIFERENTES. EN VISTA DE ESTA FALTA DE ARMONIZACIÓN DEL SISTEMA DE UNIDAD PARA LAS TOXINAS BOTULÍNICAS TIPO A EN EL MERCADO, SE REQUIERE UNA PRECAUCION EXTREMA CUANDO SEA NECESARIO SUSTITUIR UNA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A DE UNA EMPRESA FARMACÉUTICA POR OTRA. EL EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE DIFERENTES SEROTIPOS DE NEUROTOXINA BOTULÍNICA A LA VEZ O DENTRO DE VARIOS MESES ENTRE UNOS A OTROS ES DESCONOCIDA. DEBILIDAD NEUROMUSCULAR EXCESIVA PUEDE SER EXACERBADA POR LA ADMINISTRACIÓN DE OTRA TOXINA BOTULÍNICA ANTES DE LA RESOLUCIÓN DE LOS EFECTOS DE UNA TOXINA BOTULÍNICA ADMINISTRADA PREVIAMENTE

Uso en ancianos

La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes adultos mayores y los pacientes adultos más jóvenes. En general, se debe observar a los pacientes de edad avanzada para evaluar su tolerabilidad de DYSPORT, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y otros tratamientos farmacológicos. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes de edad avanzada

donde puede existir una masa muscular reducida.

Uso Pediátrico

DYSPOORT está aprobado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en niños de 2 años o más. Para esta indicación, DYSPOORT solo debe usarse en niños mayores de 2 años.

Informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, principalmente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada (consulte la sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS (EFECTOS INDESEABLES)).

Ha habido informes raros espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica, incluido el uso no indicado en la etiqueta (por ejemplo, el área del cuello). Se debe tener mucho cuidado al tratar pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente se debe administrar solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos.

La seguridad y eficacia de DYSPOORT para las indicaciones adultas aprobadas no se han demostrado en niños.

No hubo efectos adversos en el crecimiento postnatal (incluida la evaluación esquelética), reproductivo, neurológico y neuroconductual cuando ratas jóvenes, recibían 11 administraciones durante 10 semanas (hasta una dosis acumulativa total de aproximadamente 70 U/kg) desde la edad de destete en el período postnatal Día 21 hasta las 13 semanas de edad (comparable a los niños de 2 años de edad, a la edad adulta joven).

Efectos sobre pruebas de laboratorio

Datos no disponibles

4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

Efecto de otros medicamentos sobre DYSPOORT

Cualquier medicamento que interfiera con la transmisión neuromuscular, tales como los relajantes musculares; o medicamentos que interfieran con la concentración intraneuronal de Ca²⁺, tienen el potencial para interactuar con la toxina botulínica tipo A. Los antibióticos aminoglucósidos pueden causar parálisis flácida por un mecanismo similar al de la neurotoxina botulínica. Por lo tanto, en pacientes sometidos al tratamiento con DYSPOORT, la acción aditiva de los antibióticos aminoglucósidos puede aumentar el bloqueo neuromuscular total al mínimo requerido para un efecto evidente. Otros medicamentos pueden reaccionar farmacológicamente con la toxina botulínica tipo A incluyendo penicilamina, procainamida, espectinomina, polimixinas, tetraciclinas y lincomicina. Dichos medicamentos deben ser usados con precaución en pacientes tratados con toxina botulínica.

Efecto de Dysport sobre otros medicamentos

Datos no disponibles

4.6. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Efectos sobre Fertilidad

La fertilidad en ratas disminuyó a dosis intramusculares del complejo toxina-hemaglutinina Clostridium

botulinum tipo A de 33 unidades por kg por semana en hombres y 80 unidades por kg por semana en mujeres, debido a la reducción del apareamiento secundario a la parálisis muscular.

Uso en el Embarazo (Categoría B3)

Existen datos limitados del uso de DYSPORT en mujeres embarazadas. No hay evidencia de teratogenicidad en ratas y conejos que recibieron Complejo de Toxina tipo A de Clostridium Botulinum – Hemaglutinina durante el periodo de organogénesis a dosis respectivas de hasta 50 y 12 unidades por kg por día o inyección intramuscular semanalmente. La toxicidad materna y la pérdida de implantación fueron observadas a altas dosis en ambas especies. La administración intramuscular del complejo toxina Clostridium botulinum tipo A-hemaglutinina a ratas durante la gestación y la lactancia fue asociada con una ligera reducción del peso de las crías y con aumento de peso a dosis materno tóxicas (50 unidades por kg). Estudios en animales no han indicado efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal excepto a dosis que causan toxicidad materna.

DYSPORT puede ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio justifica cualquier riesgo potencial para el feto. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Uso en Lactancia

No se sabe si el complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina se excreta en la leche humana o animal. No se recomienda el uso de DYSPORT durante la lactancia.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Existe un riesgo potencial de debilidad muscular o alteraciones visuales los cuales, si se experimentan, puedan afectar temporalmente la capacidad para conducir u operar maquinaria

4.8. REACCIONES ADVERSAS (EFECTOS INDESEABLES)

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Permite el seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

En la siguiente sección se presenta en términos de, en primer lugar, aquellos efectos adversos que se han reportado en asociación con el uso de DYSPORT en todas las indicaciones aprobadas y en segundo lugar, los efectos adversos adicionales asociados a cada indicación específica para la que puede utilizarse DYSPORT. Sólo aquellos efectos adversos que se consideran posible o probablemente relacionadas con el tratamiento con DYSPORT se incluyen en esta sección y la frecuencia de los informes se indica a continuación:

Muy frecuente > 1/10; Frecuente >1/100, <1/10; Poco Frecuente >1/1000, <1/100; Raro >1/10 000, <1/1000; Muy Raro <1/10 000

General

En ensayos clínicos en pacientes que sufren de blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis o espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular, aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con DYSPORT experimentó un evento adverso.

Trastornos del sistema nervioso

Raro: amiotrofia neurálgica / atrofia muscular

Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo

Poco frecuente: Picor

Raro: Erupciones

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia, fatiga (agotamiento, letargo, cansancio y / o astenia), síndrome tipo gripal, dolor / moretones / hinchazón / enrojecimiento en el sitio de la inyección.

Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes adultos tratados con DYSPORT para la espasticidad focal que afecta extremidades superiores:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hinchazón, etc.) astenia, fatiga, enfermedad como gripe

Trastornos Gastrointestinales

Poco Frecuentes: Disfagia*

* La frecuencia de disfagia se derivó de datos combinados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de espasticidad de la extremidad superior

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad

Espasticidad focal que afecta las extremidades inferiores en adultos

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes adultos tratados con DYSPORT para la espasticidad focal que afecta extremidades inferiores:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza, reacciones en el lugar de la inyección (dolor, hematomas, erupción cutánea, prurito)

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

Frecuentes: caída

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Debilidad muscular, mialgia

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Disfagia

Cuando se tratan tanto las extremidades superiores como las inferiores concomitantemente con DYSPORT con una dosis total de hasta 1500 U, no existen hallazgos de seguridad además de los que se esperan del tratamiento solo de los miembros superiores o los músculos de las extremidades inferiores.

Tortícolis espasmódica

En 21 ensayos clínicos que incluyeron aproximadamente 4100 pacientes se informaron los siguientes efectos adversos:

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza, mareos, parálisis facial

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, agudeza visual reducida

Poco frecuentes: diplopía

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disfonía, disnea

Raras: Aspiración, faringitis

Trastornos Gastrointestinales

Muy frecuentes: disfagia, sequedad en la boca

Poco frecuente: Nauseas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: debilidad muscular

Frecuentes: dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética

Poco frecuentes: atrofia muscular, trastornos de la mandíbula

La disfagia parecía estar relacionada con la dosis y se produjo con mayor frecuencia después de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Una dieta blanda puede ser necesario hasta que los síntomas remiten.

Además, durante los ensayos clínicos, no ha habido informes de aumento de la salivación en dos pacientes, cuya causalidad no fue evaluada por el investigador informador. .

Tratamiento de la espasticidad focal de miembros inferiores en niños de dos años de edad y mayores.

Los siguientes eventos adversos se observaron en pacientes pediátricos tratados con DYSPOORT para la espasticidad de las extremidades inferiores debido a parálisis cerebral.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: incontinencia urinaria

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Frecuentes: enfermedad similar a la influenza, reacción en el sitio de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, moretones, etc.), alteración de la marcha, fatiga

Poco frecuentes: Astenia

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

Frecuentes: caída

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial

En 13 ensayos clínicos involucrando aproximadamente 1400 pacientes tratados con DYSPOORT, los siguientes efectos adversos fueron reportados:

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: parálisis facial

Poco frecuentes: parálisis del nervio VII

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Ptosis

Frecuentes: Diplopía, ojos secos, aumento de lagrimeo

Raras: oftalmoplejía, fotofobia, lagofthalmos

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: edema de párpados

Raras: Entropión

Adicionalmente hubo 1 reporte de disfagia, 19 reportes de rigidez / entumecimiento facial, 4 reportes de conjuntivitis, 2 reportes de hinchazón facial y 3 reportes de sensación de ardor local, de un ensayo clínico en el que el investigador informador no proporcionó una evaluación de la causalidad de la reacción con el tratamiento con DYSPOORT.

Líneas glabellares

En estudios clínicos, más de 1.500 pacientes con líneas glabellares de moderadas a severas han sido tratados con la dosis recomendada de 50 unidades en estudios controlados con placebo doble ciego (Y-97-52120-718 y Y-97-52120-719) y estudio de etiqueta abierta a largo plazo (Y-97-52120-720).

En los estudios de dosis única controlada con placebo, doble ciego, el 22,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de DYSPOORT (50U) y el 16,6% de los pacientes tratados con placebo, experimentó un efecto adverso que estaba relacionado con el tratamiento. En el estudio a largo plazo de etiqueta abierta de dosis de fase III en el que los pacientes recibieron múltiples ciclos de inyección, el 26% de los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso relacionado con el tratamiento después de la primera inyección. La incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento disminuyó durante ciclos de repetición.

Los más frecuentes efectos adversos relacionados son dolor de cabeza y reacciones en el lugar de inyección. La mayoría de los efectos adversos reportados fueron de gravedad leve a moderada.

Los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 50 unidades experimentaron los siguientes efectos adversos.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Frecuentes: Paresia facial

Trastornos oculares

Frecuentes: Astenopia, ptosis, edema palpebral, aumento del lagrimeo, ojo seco, espasmos musculares.

Poco frecuentes: Trastornos de la vista, visión borrosa, diplopía, trastornos del movimiento ocular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito, rash cutáneo

Raras: Urticaria

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: Debilidad del músculo adyacente a la zona de la inyección. Esto puede conducir comúnmente a ptosis palpebral, astenopía o poco común a paresia de los músculos faciales o alteraciones visuales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, moretones, prurito, parestesias, eritema, sarpullido). Tenga en cuenta estos eventos también fueron vistos con frecuencia en el grupo de placebo.

En un estudio abierto se observó también hemorragia en el lugar de la inyección.

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a las inyecciones profundas de DYSPOORT o fuera de lugar, paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Líneas Ciliares laterales

Con base en los ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes podrían experimentar un efecto adverso después de la primera inyección de DYSPOORT a una tasa de 6.2% para el tratamiento de las líneas ciliares laterales (2.9% para el placebo). La mayoría de estos efectos adversos fueron de gravedad leve a moderada y reversibles. Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de la inyección, dolor de cabeza y edema palpebral en las líneas ciliares laterales.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: dolor de cabeza

Trastornos oculares

Frecuentes: edema de párpados

Poco frecuentes: ojo seco

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Frecuente: Reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo, hematoma, prurito e hinchazón)

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

Frecuente: hematoma periorbital

En general, las reacciones relacionadas con el tratamiento /técnica de inyección ocurrieron dentro de la primera semana después de la inyección y fueron transitorias. La incidencia de las reacciones relacionadas con el tratamiento / técnica de inyección disminuyó en los ciclos repetidos.

Se evaluó el perfil de seguridad de DYSPOORT para el tratamiento concomitante de líneas glabellares y líneas ciliares laterales en la parte de etiqueta abierta de un estudio de fase III; la naturaleza y frecuencia de los eventos adversos fueron comparables a lo observado cuando los pacientes fueron tratados para las indicaciones individuales.

Reportes Post-Comercialización

El perfil de efectos adversos reportados a la compañía durante el uso post-comercialización y las observadas durante los ensayos clínicos refleja la farmacología del producto. Durante los estudios de vigilancia posteriores a la comercialización, la ptosis se observa raramente en pacientes tratados para la tortícolis espasmódica. Además, en los mismos estudios, se han reportado náuseas como poco frecuente. Durante un estudio de vigilancia post comercialización un numero de reportes de dolor de cuello / hombro (22), dolor inespecífico (10), la cabeza pesada / cuello / hombros (5), dolor local (2), cuello rígido (1), dolor muscular (1), dolor de oído (1), dolor de espalda (1), tensión en el cuello (1), dolor en el brazo (1), pesadez en el brazo (1), neuralgia (1) y dolor muscular (1) fueron recibidos y evaluados como relacionadas con el tratamiento.

Hipersensibilidad: Ha habido reportes ocasionales de hipersensibilidad.

Efectos adversos resultantes de la distribución de los efectos de la toxina: efectos adversos resultantes de la distribución de los efectos de la toxina a sitios distantes del sitio de inyección se han reportado muy raramente (excesiva debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración que puede ser mortal).

4.9. SOBREDOSIS

Las dosis excesivas pueden producir una parálisis neuromuscular distante y profunda. Una sobredosis podría conducir a un aumento del riesgo que la neurotoxina ingrese al torrente sanguíneo y pueda causar complicaciones asociadas con los efectos del envenenamiento oral por botulinum (por ejemplo, disfagia y disfonía). Cuando las dosis excesivas causan parálisis de los músculos respiratorios puede necesitarse respiración asistida. No hay un antídoto específico; no se puede esperar efectos benéficos de ninguna antitoxina y se recomienda tratamiento paliativo. En caso de sobredosis, el paciente debe ser médicamente monitorizado para detectar signos y/o síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Se debe instaurar tratamiento sintomático si es necesario.

Los síntomas de sobredosis pueden no presentarse inmediatamente después de la inyección. Si ocurre inyección accidental o ingestión oral, el paciente debe estar bajo supervisión médica durante varias semanas en busca de signos y/o síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Grupo Fármaco terapéutico: Otros relajantes musculares, agentes de acción periférica.

Código ATC: M03AX01

Mecanismo de acción

Propiedades Farmacodinámicas

El Complejo de Toxina tipo A de Clostridium Botulinum - hemaglutinina bloquea la transmisión colinérgica periférica en las uniones neuromusculares mediante una acción presináptica en un sitio próximo al de la liberación de acetilcolina. La toxina actúa en la terminación nerviosa contrarrestando los eventos provocados por el Ca^{2+} , que culminan en la liberación del transmisor. Esto no afecta la transmisión colinérgica postganglionar o transmisión simpática postganglionar.

La acción de la toxina implica una primera etapa de unión, en la que la toxina se une rápida y ávidamente a la membrana del nervio presináptico. A continuación, se da lugar a un paso de internalización, en el cual la toxina cruza la membrana presináptica sin causar parálisis. Finalmente, la toxina inhibe la liberación de acetilcolina interrumpiendo el mecanismo de liberación de acetilcolina mediado por el

Ca^{2+} disminuyendo en consecuencia el potencial de placa terminal y causando parálisis.

La recuperación de la transmisión del impulso ocurre gradualmente a medida que las nuevas terminaciones nerviosas se regeneran y se establece contacto con la placa motora post- sináptica, proceso que dura de 6 a 8 semanas en animales de experimentación.

Ensayos Clínicos

Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos

La eficacia y seguridad de DYSPORT para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores fue evaluada en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 238 pacientes (159 con DYSPORT y 79 con placebo) con espasticidad de las extremidades superiores (Puntuación de Ashworth Scale (MAS) modificada ≥ 2 en el grupo muscular objetivo primario (PTMG: dedos flexores de los dedos o de la muñeca o del codo) para sujetos sin experiencia en toxinas o puntuación MAS ≥ 3 en el PTMG para sujetos no candidatos con toxinas cuando transcurrieron al menos 4 meses desde su última inyección de toxina botulínica, de cualquier serotipo) que estuvieron en al menos 6 meses después de un accidente cerebrovascular o una lesión cerebral postraumática.

La escala de Ashworth modificada (MAS) es la medida de eficacia más utilizada en la reducción de la espasticidad de las extremidades superiores y es una medida directa del grado de espasticidad. La evaluación MAS de la espasticidad implica una evaluación por separado del tono muscular del codo, la muñeca y los dedos. El investigador o un delegado apropiado (por ejemplo, fisioterapeuta) evalúa la resistencia encontrada al movimiento pasivo en cada articulación en una escala de seis puntos de la siguiente manera:

0 = Sin aumento en el tono muscular.

1 = Aumento leve en el tono muscular, manifestado por una captura y liberación, o por una resistencia mínima al final del rango de movimiento cuando la parte afectada se mueve en flexión o extensión.

1+ = Aumento leve en el tono muscular, manifestado por una captura, o por una resistencia mínima en el resto ($<1/2$) del rango de movimiento (ROM).

2 = Incremento más marcado en el tono muscular durante la mayor parte de la ROM, pero la parte afectada se mueve fácilmente.

3 = Incremento considerable en el tono muscular, movimiento pasivo difícil.

4 = Parte afectada rígida en flexión o extensión.

El volumen total (es decir, 5,0 ml) de DYSPORT 500 U (N = 80), DYSPORT 1000 U (N = 79) o placebo (N = 79) se inyectó por vía intramuscular en los músculos del miembro superior afectados. El volumen de DYSPORT o placebo inyectado en el PTMG se presenta en la Tabla 5. Después de la inyección del PTMG, el resto de la dosis (2,0 o 3,0 ml) se inyectó en al menos dos músculos adicionales de la extremidad superior. Los músculos sugeridos para el investigador se enumeran en la Tabla 5. No se permitió administrar más de 1,0 ml por sitio de inyección. Sin embargo, se permitió más de un sitio de inyección por músculo.

Se usó un estimulador EMG / nervioso para ayudar en la localización muscular adecuada para la

inyección. Los pacientes fueron seguidos durante 24 semanas.

Tabla 5: Rango de dosis por músculo

Músculo Inyectado	Volumen (mL)	Dysport 500U	Dysport 1000U
Flexores de la muñeca			
Flexor carpi radialis*	1 ml	100 U	200 U
Flexor carpi ulnaris*	1 ml	100 U	200 U
Flexores del dedo			
Flexor digitorum profundus*	1 ml	100 U	200 U
Flexor digitorum superficialis*	1 ml	100 U	200 U
Flexor Pollicis Longus	1 ml	100 U	200 U
Adductor Pollicis	0.25 ml	25 U	50 U
Flexores y pronadores del codo			
Brachioradialis*	1 ml	100 U	200 U
Brachialis*	2 ml	200 U	400 U
Biceps Brachii	2 ml	200 U	400 U
Pronator Teres	1 ml	100 U	200 U
Músculos del Hombro			
Triceps Brachii (long head)	1.5 ml	150 U	300 U
Pectoralis Major	1.5 ml	150 U	300 U
Subscapularis	1.5 ml	150 U	300 U
Latissimus Dorsi	1.5 ml	150 U	300 U

*PTMG

La eficacia primaria variable fue el tono muscular PTMG en la semana 4, según lo medido por la Escala Ashworth modificada (MAS) y el primer punto final secundario fue la evaluación global del médico (PGA). El PGA se basó en la respuesta a la siguiente pregunta: "¿Cómo calificaría la respuesta al tratamiento en la extremidad superior del sujeto desde la última inyección?". Las respuestas se hicieron en una escala de calificación de 9 puntos (-4: notablemente peor, -3: mucho peor -2: peor, -1: un poco peor, 0: ningún cambio, +1: levemente mejorado, +2: mejorado, +3: muy mejorado, +4: notablemente mejorado). Los resultados en la semana 4 y la semana 12 se presentan en la Tabla 6 y la Tabla 7, respectivamente.

Tabla 6: Variable principal de PTMG MAS, primer punto final secundario PGA y MAS por Grupo de Músculo en la semana 4

	Placebo (N=79)	Dysport (500U) (N=80)	Dysport (1000U) (N=79)
Tono muscular PTMG basal en el MAS (Media (SD))	3.9 (0.4)	3.9 (0.5)	3.9 (0.4)
Cambio promedio LS desde el inicio del tono muscular de PTMG en el MAS	-0.3	-1.2**	-1.4**
Cambio promedio LS PGA de respuesta al tratamiento	0.7	1.4*	1.8**
Línea de base Músculo Flexor de muñeca en el MAS (Media (SD))	3.7 (0.5) (n=54)	3.5 (0.8) (n=57)	3.5 (0.7) (n=58)

Cambio promedio LS desde el inicio del tono muscular en flexores de la muñeca en el MAS	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58
Tono muscular de la línea de base del flexor del dedo en el MAS (media (SD))	3.8 (0.5) n=70	3.8 (0.7) n=66	3.7 (0.6) n=73
Cambio promedio LS desde el inicio del tono muscular en flexores de los dedos en el MAS	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73
Línea de base del tono del músculo flexor del codo en el MAS (media (SD))	3.5 (0.7) n=56	3.7 (0.6) n=62	3.6 (0.7) n=48
Cambio promedio LS desde el inicio del tono muscular en flexores del codo en el MAS	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48
Extensores de Tono muscular hombro basales en el MAS (Media (SD))	3.5 (0.7) n=12	3.0 (0.8) n=7	2.7 (0.5) n=6
Cambio promedio LS desde el inicio en el hombro extensores de tono muscular en el MAS (1)	-0.4 n=12	-0.6 n=7	-0.7 n=6
*p<0.0004; ** p<0.0001; LS = Mínimos Cuadrados (1) No hay pruebas estadísticas realizadas debido a la baja frecuencia de los grupos de tratamiento y placebo.			

Tabla 7: Variable principal de PTMG MAS, Primer punto final secundario PGA y MAS por Grupo Musculo en la semana 12

	Placebo (N=79)	Dysport (500U) (N=80)	Dysport (1000U) (N=79)
Tono muscular PTMG basal en el MAS (Media (SD))	-0.1 n=75	-0.7**** n=76	-0.8**** n=76
LS Mean PGA de respuesta al tratamiento	0.4 n=75	0.5 (ns) n=76	1.0** n=75
Cambio promedio LS PGA de respuesta al tratamiento	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
Cambio medio LS desde la línea de base en el tono muscular flexor de muñeca en el MAS	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70
LS Cambio medio desde la línea de base en el codo Flexor Tono muscular en el MAS	-0.3 n=53	-0.7** n=58	-0.8**** n=46
Cambio medio desde la línea de base en los músculos extensores de hombro Tono muscular en el MAS (1)	0.0 n=12	-0.9 n=7	0.0 n=6
*p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001; LS = Mínimos Cuadrados; ns= no significativo (1) No hay pruebas estadísticas realizadas debido a la baja frecuencia de los grupos de tratamiento y placebo.			

Para investigar el efecto del tratamiento sobre el deterioro funcional, se realizaron evaluaciones en la Escala de Evaluación de la Discapacidad [DAS]. DYSPORT 1000U produjo un aumento estadísticamente significativo en el número de respondedores DAS (sujetos que lograron una mejora de un grado o mayor) en relación con el placebo para la Meta Principal de Tratamiento en la semana 4 y 12, Tabla 8.

Tabla 8: Escala de evaluación de discapacidad * Puntaje de los encuestados para el objetivo

principal del tratamiento - Población ITT

Grupo de tratamiento	Semana 4 % rRespondedores	Semana 12 % Respondedores
Dysport 500U	50.0 (ns) n=80	41.3 (ns) n=76
Dysport 1000U	62.0** n=78	55.7*** n=76
Placebo	39.2 n=79	32.9 n=75

p<0.01; *p<0.001; ns= no significativo

*Los dominios incluidos en DAS son la higiene, posición de las extremidades, vestido y dolor.

Tanto 500U como 1000U dieron como resultado mejoras estadísticamente significativas en el ángulo de espasticidad y grado de espasticidad, según la evaluación de Tardieu Scale, en la semana 4 en todos los grupos musculares (flexores de dedos, muñeca o codo) en comparación con placebo. Las reducciones en el grado de espasticidad también fueron significativas en la semana 12 para todos los grupos musculares en la dosis de 1000 U en comparación con el placebo.

DYSPORT 1000U mejoró estadísticamente el rango de movimiento activo (AROM) por márgenes clínicamente significativos en el codo (+ 18.3 grados, línea de base 138.7 grados), muñeca (+35.2 grados, línea de base 63.2 grados) y músculos de los dedos (+11.8 grados, línea de base 47.5 grados) en la semana 4, mientras que no hubo mejoría en el grupo placebo. DYSPORT 500U mostró un beneficio similar en los músculos de los dedos AROM.

Las mejoras en la facilidad para aplicar una férula por el sujeto fueron estadísticamente significativamente mayores en los grupos de tratamiento DYSPORT 1000U y 500U que en el grupo placebo en las semanas 4 y 12.

En un estudio de extensión abierto posterior, se determinó el retratamiento por necesidad clínica después de un mínimo de 12 semanas. Se permitieron dosis superiores a 1000U y hasta 1500U cuando se inyectaron los músculos del hombro. Los sujetos con espasticidad de miembro inferior coexistente pudieron recibir inyecciones de DYSPORT 500U en la extremidad inferior afectada además de 1000U en la extremidad superior, con una dosis total máxima de 1500U. Después de la administración repetida, la eficacia de DYSPORT se mantiene durante hasta 1 año según lo evaluado por MAS (como lo demuestran las tasas de respondedores que varían del 75% al 80% en el estudio abierto comparado con el 75% en el estudio controlado con placebo) y PGA cuando se inyecta en los músculos de la extremidad superior. El efecto DYSPORT también se mantuvo o mejoró en la función pasiva (Escala de Evaluación de la Discapacidad), la espasticidad (escala de Tardieu), AROM y la facilidad para aplicar las férulas.

Espasticidad focal que afecta las Extremidades inferiores en adultos

La eficacia y seguridad de DYSPORT para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores se evaluó en un estudio pivotal aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 385 pacientes después de un accidente cerebrovascular y lesión cerebral (255 pacientes tratados con Dysport y 130 con placebo) con espasticidad de extremidad inferior. El punto final primario fue la puntuación de la Escala de Ashworth Modificada (MAS) evaluada en la articulación del tobillo.

El volumen total de 7.5 mL de DYSPORT 1000U (N = 127), DYSPORT 1500U (N = 128) o Placebo (N = 128) se dividió entre los músculos gastrocnemio y sóleo y al menos otro músculo de la extremidad inferior de acuerdo con la presentación clínica.

Al evaluar el MAS en el tobillo con la rodilla extendida (que involucra a todos los flexores plantares), se observó una mejoría estadísticamente significativa para 1500U. Al evaluar el MAS en el tobillo con la rodilla flexionada (que involucra a todos los flexores plantares, excepto el gastrocnemio), se observó una mejoría estadísticamente significativa tanto para 1000U como para 1500U.

También se demostraron mejoras en la espasticidad en la articulación del tobillo utilizando la escala Tardieu (TS) con mejorías estadísticamente significativas en el grado de severidad de la espasticidad observado en las dosis de 1000 U y 1500 U. El tratamiento con DYSPORT también se asoció con mejoría clínica estadísticamente significativa en ambas dosis, según lo medido por el puntaje de Evaluación Global del Médico (PGA).

Se observó una mejoría numérica en la dorsiflexión del tobillo para la dosis más alta de Dysport con el cambio de pico a las 4 semanas después de la administración. Puntos finales adicionales como la reducción del dolor, el uso de ayudas para caminar y las medidas de calidad de vida no mostraron una mejoría estadísticamente significativa.

Al finalizar este estudio, 345 pacientes ingresaron a un estudio de extensión abierto en el que se determinó el retratamiento con DYSPORT 1000U o 1500U por necesidad clínica. Los sujetos con espasticidad de miembro superior coexistente pudieron recibir inyecciones de DYSPORT 500U en la extremidad superior afectada además de 1000U en la extremidad inferior, con una dosis total máxima de 1500U. Las mejoras en los parámetros de eficacia (MAS, PGA y TS) observadas después de 4 semanas de tratamiento doble ciego con DYSPORT en la extremidad inferior continuaron mejorando con el tratamiento repetido. No se observó mejoría en la velocidad al caminar después de un único tratamiento en el estudio doble ciego, pero se observó después de un tratamiento repetido.

Se observaron mejoras en la velocidad de marcha de 10 m (cómoda y máxima, con o sin zapatos), que aumentaron con ciclos de tratamiento sucesivos. No se observaron mejoras significativas en el dolor de las extremidades inferiores con la escala SPIN, el uso de ayudas para caminar o medidas de calidad de vida.

Varios estudios pequeños en la espasticidad de los miembros inferiores adultos no mostraron un beneficio significativo.

Torticolis espasmódica en adultos

En un estudio de búsqueda de dosis (n = 74), realizado en 5 clínicas de neurología en Alemania, las dosis de 250 unidades (n = 19), 500 unidades (n = 17) y 1000 unidades (n = 18) de Dysport se compararon con placebo (n = 20) en un estudio aleatorizado, de grupos paralelos en pacientes masculinos y femeninos de 18 años o más con torticolis rotacional. Las mejorías en los síntomas fueron estadísticamente significativamente mejores que el placebo para los grupos de 500 unidades y 1000 unidades de dosis a las 4 semanas utilizando el puntaje de Tsui. También se demostró una relación de dosis mediante evaluaciones del paciente y del investigador de la mejoría desde la inyección. En comparación con el placebo, las diferencias estadísticamente significativas se observaron a las 8 semanas para los grupos de tratamiento de 500 unidades y 1000 unidades pero a las 4 semanas sólo las comparaciones de los grupos de 250 unidades y los de 1000 unidades fueron estadísticamente significativas. Asociado con un aumento en la dosis hay un mayor riesgo, particularmente de disfagia

y, por lo tanto, la dosis inicial óptima parece ser de 250-500 unidades. Un rango de dosis de 250-1000 unidades es apropiado para una sola tortícolis rotacional.

En un estudio doble ciego (n = 73), realizado en 7 centros en Suecia y Finlandia en pacientes masculinos o femeninos sobre la edad legal de consentimiento donde DYSPORT (n = 38) se comparó con la otra preparación de toxina botulínica disponible en Australia, una proporción de aproximadamente 3 unidades de DYSPORT para lograr efectos similares a una unidad de Botox para el tratamiento de la tortícolis espasmódica dentro del rango de dosis terapéutica (250 a 1000 unidades).

Tratamiento de espasticidad focal de miembros inferiores en niños de 2 años de edad y mayores.

Se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo (Estudio Y-55-52120-141) en niños con deformidad dinámica del pie equino debida a espasticidad en niños con parálisis cerebral. Un total de 235 pacientes ingenuos o no ingenuos de toxina botulínica con una puntuación de Ashworth modificada (MAS) de grado 2 o mayor se inscribieron para recibir DYSPORT 10 unidades / kg / pierna, DYSPORT 15 unidades / kg / pierna o placebo. Cuarenta y uno por ciento de los pacientes fueron tratados bilateralmente resultando en una dosis total de DYSPORT de 20 unidades / kg o 30 unidades / kg. La variable de eficacia primaria fue el cambio promedio desde la línea de base en el MAS en flexores plantares de tobillo en la semana 4 (Tabla 9). Las variables de eficacia secundaria fueron la puntuación media de la Evaluación Global de Médicos (PGA) y el Alcance Medio de la Escala (GAS) en la semana 4. Los pacientes fueron seguidos durante al menos 12 semanas después del tratamiento y hasta un máximo de 28 semanas.

Tabla 9: Cambio del MAS de la línea de base en la semana 4 y semana 12, PGA y GAS en la semana 4 y la semana 12 (población ITT)

Parametro	Placebo (N = 77)	DYSPORT	
		10 U/Kg/pierna (N = 79)	15 U/Kg/pierna (N = 79)
Puntuacion linea base MAS	3.2	3.1	3.1
Cambio medio LS de la línea de base en el puntaje MAS plantar de tobillo			
Semana 4	-0.5	0.9**	-1.0***
Semana 12	-0.5	-0.8*	-1.0***
Puntuación media de LS para la respuesta de PGA al tratamiento			
Semana 4	0.7	1.5***	1.5***
Semana 12	0.4	0.8*	1.0**

Promedio LS de puntuación GAS [a]			
Semana 4	46.2	51.5***	50.9**
Semana 12	45.9	52.5***	50.5*

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,003$; *** $p \leq 0,0006$ en comparación con placebo; LS = mínimo cuadrado

[a] La puntuación GAS mide el progreso hacia los objetivos que se seleccionaron en la línea de base de una lista de doce categorías. Los cinco objetivos más comúnmente seleccionados fueron el mejoramiento del patrón de caminar (70.2%), el mejoramiento del equilibrio (32.3%), disminución de la frecuencia de caída (31.1%), disminución de la frecuencia de tropezar (19.6%) y mejoría de la resistencia (17.0%)

Se observó mejoría en la espasticidad de los flexores plantares de tobillo, según la escala de Tardieu. El grado de espasticidad (Y) fue mejorado estadísticamente significativamente en comparación con el placebo para los grupos de 10 unidades / kg / pierna y 15 unidades / kg / pierna de Dysport en las semanas 4 y 12 y el ángulo de captura (Xv3) fue significativo para el grupo Dysport de 10 unidades / kg / pierna en la semana 12 y en la semana 4 y la semana 12 para el grupo Dysport de 15 unidades / kg / pierna.

Ambos grupos de tratamiento de Dysport, 10 unidades / kg / pierna y 15 unidades / kg / pierna, demostraron una mejoría significativa desde la línea de base en la escala global de observación (OGS) en la semana 4 comparado con placebo y una proporción estadísticamente significativamente mayor de pacientes que fueron respondedores de tratamiento por el contacto inicial con el pie en el OGS en la Semana 4 y Semana 12.

Los padres completaron el módulo específico para la parálisis cerebral para el Inventario Pediátrico de Calidad de Vida. Hubo una mejoría estadísticamente significativa respecto a la línea base de la fatiga en la semana 12 en los grupos DYSPORT de 10 unidades / kg / pierna y DYSPORT 15 unidades / kg / pierna en comparación con placebo. No se observaron otras mejoras estadísticamente significativas en las otras subescalas.

Al término de este estudio, 216 pacientes entraron en un estudio de extensión abierto donde pudieron recibir re-tratamiento basado en la necesidad clínica. Se permitió la inyección de los músculos distales (gastrocnemio, sóleo y tibial posterior) y proximales (músculos isquiotibiales y aductores de cadera), incluyendo inyecciones multinivel. Se observó eficacia durante las sesiones de tratamiento repetidas durante un período de hasta 1 año según lo evaluado por MAS, PGA y GAS.

Otro estudio multicéntrico doble ciego, controlado con placebo (A-94-52120-094) se realizó para el tratamiento de la espasticidad del aductor de cadera en niños con parálisis cerebral de 2 a 10 años de edad. Se inyectó DYSPORT 30 U / kg (15 U / kg / pierna) o placebo en el aductor y en los músculos isquiotibiales medial de ambas piernas.

Se observó una mejoría significativa en comparación con placebo en la semana 4 en las variables primarias de cambio en el rango pasivo de movimiento en la cadera (cambio promedio desde el inicio de 4,8 grados versus 0,5 grados, $p = 0,04$) y la distancia inter-medial del condili en el estiramiento rápido

(cambio promedio de línea base de 6.4 grados versus 1.9 grados, $p < 0.001$). Se observaron mejoras significativas en el tono muscular, medido por MAS, para los músculos aductores y los isquiotibiales medial después del tratamiento.

Existe un estudio clínico limitado controlado con placebo para el tratamiento de la espasticidad pediátrica de los miembros inferiores en los músculos proximales.

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial en adultos

Se realizó un estudio controlado con placebo, fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, (Estudio Y-47-52125-706) para la evaluación de la seguridad y eficacia de una sola administración en los 6 sitios de inyección por inyección subcutánea, de tres dosis de DYSPORT (40 U / ojo, 80 U / ojo, 120 U / ojo) para el tratamiento del blefaroespasmos esencial benigno. Los resultados de este estudio respaldan una dosis recomendada de 40 unidades por ojo, aumentando a 80 unidades por ojo donde se requiere un efecto sostenido.

En estudios de etiqueta abierta, no controlados de la literatura publicada, indican que el tratamiento del espasmo hemifacial es el mismo para el tratamiento del blefaroespasmos unilateral.

Los estudios mostraron que la función visual mejora en la mayoría de los casos, volviendo a la normalidad o casi normal. La inyección de DYSPORT suprime o reduce el espasmo muscular en pacientes con espasmo hemifacial o blefaroespasmos, para quien un beneficio se informó en el 70-100% de los casos acorde al investigador. También se redujo la incomodidad y mejoró la apariencia facial de los pacientes.

Criterios para la evaluación de resultados varían de un estudio a otro. Sin embargo, las técnicas de evaluación fueron principalmente cualitativas y subjetivas, confiando en una escala nominal, la cual tiene en cuenta criterios tales como función visual, frecuencia del espasmo o severidad del espasmo. Ni la gravedad de la enfermedad, el período de tiempo que existía antes del comienzo de las inyecciones de DYSPORT, ni el género o la edad del paciente influyen en la respuesta al tratamiento.

A pesar de la variedad de dosis y técnicas de administración informadas en los estudios publicados, la respuesta global se ha visto favorecida en todos los estudios. Después del tratamiento inicial, se informaron mejoras sustanciales tanto para el blefaroespasmos (rango de tasa de éxito: 77-100%) como para el espasmo hemifacial (rango de éxito: 75-100%).

El inicio de la mejoría post inyección inicial se limita de 1 semana a 3 semanas para el blefaroespasmos y de 2 a 7 días para el espasmo hemifacial. La duración del efecto se divide entre 5 y 24 semanas para el blefaroespasmos y entre 6 y 24 semanas para el espasmo hemifacial. El tiempo gastado para alcanzar el efecto máximo post inyección inicial fue evaluado de manera poco sistemática en solo alrededor de cuatro de las publicaciones enviadas y esta última pareció variar de 3 días a 6 semanas y de 1 semana a 6 semanas respectivamente para el blefaroespasmos y el espasmo hemifacial. Existe una tendencia a repetir la inyección para producir un nivel comparable de eficacia en la inyección inicial para ambas afecciones.

No existen datos de eficacia y seguridad satisfactorios sobre el uso de DYSPORT para el tratamiento del blefaroespasmos y el espasmo hemifacial en niños y adolescentes menores de 18 años.

Líneas Glabellares

Durante el desarrollo clínico de DYSPORT para el tratamiento de las líneas glabellares, se incluyeron más de 2600 pacientes en los diferentes ensayos clínicos.

En estudios clínicos con líneas glabellares, 1907 pacientes con líneas glabellares de moderadas a severas han sido tratados con la dosis recomendada de 50 unidades. De estos, 305 fueron tratados con 50U en dos estudios de Fase III doble ciego controlados con placebo (Y-97-52120-718 y Y-97-52120-719) y 1200 tratados con 50U en un estudio fase III largo plazo, de etiqueta abierta y dosis repetida (Y-97-52120-720).

El tiempo medio hasta el inicio de la respuesta fue de 2 a 3 días después del tratamiento.

El efecto máximo sobre el número de pacientes que respondieron se observó al día treinta después de la inyección, cuando la evaluación de los investigadores mostró que el 90% (273/305) de los pacientes habían respondido al tratamiento (no presentaban líneas glabellares leves al máximo ceño fruncido), en comparación al 3% (4/153) de los pacientes tratados con placebo. La propia evaluación del paciente con el ceño fruncido máximo después de treinta días arrojó una tasa de respuesta del 82% (251/305) para los tratados con DYSPORT y del 6% (9/153) para los tratados con placebo.

En ambos estudios controlados con placebo de fase III, las inyecciones de DYSPORT redujeron significativamente la gravedad de las líneas glabellares durante hasta 4 meses. En uno de estos dos estudios, el efecto fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) a los 5 meses con el 17% (32/190) de los pacientes tratados con DYSPORT que aún respondieron al tratamiento en comparación con el 1% (1/92) de pacientes tratados con placebo. En el otro estudio, el efecto correspondiente después de 4 meses ($p = 0,002$) fue del 24% (24/99) frente al 4% (2/49) sin diferencia estadísticamente significativa después de los 4 meses.

El estudio abierto de dosis repetidas a largo plazo mostró que el tiempo medio transcurrido hasta el inicio de la respuesta de 3 días se mantuvo en ciclos de dosis repetidas. La tasa de respondedores en el ceño fruncido máximo, según lo determinado por el investigador en el día 30, se mantuvo durante ciclos repetidos (oscilando entre 80% y 91% en los 5 ciclos). En pacientes que fueron calificados como "moderados" o "graves" como referencia, la tasa de respuesta en reposo durante ciclos de dosis repetidas también fue consistente con los estudios de dosis única, con ~ 70% de los pacientes tratados con DYSPORT considerados por los investigadores como respondedores treinta días después del tratamiento.

Líneas Cantales laterales:

En estudios clínicos, 306 pacientes con líneas cantales laterales (LCL) moderadas a severas con sonrisa máxima se han tratado con la dosis recomendada de DYSPORT de 30 unidades por lado en estudios doble ciego y tenía datos de seguimiento. De éstos, 252 fueron tratados en un estudio doble ciego controlado con placebo de fase III y 54 pacientes fueron tratados en un estudio doble-cego de Fase II.

En el estudio de fase III, las inyecciones de DYSPORT redujeron significativamente la severidad de LCL en comparación con el placebo ($p \leq 0.001$) a las 4, 8 y 12 semanas (evaluadas a máxima sonrisa por los investigadores). Para la evaluación de la satisfacción de los sujetos con la aparición de sus LCL, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre DYSPORT y el placebo ($p \leq 0.010$) a favor de DYSPORT a las 4, 8, 12 y 16 semanas.

Un subconjunto de 241 pacientes tenía líneas cantales moderadas a graves en reposo antes del tratamiento. En este subconjunto, la proporción de sujetos que mostraron una mejora de un grado en la semana 4, según la evaluación del investigador en reposo, fue estadísticamente significativamente mayor en los pacientes tratados con DYSPORT que en los sujetos tratados con placebo.

El punto final primario de eficacia fue a las 4 semanas después de la inyección: la evaluación de los investigadores demostró que el 47.2% (119/252) de los pacientes habían respondido al tratamiento (no presentaron o LCL leves a la máxima sonrisa), frente al 7.2% (6/83) pacientes tratados con placebo. En un análisis post-hoc, al mismo tiempo, 4 semanas después de la inyección, el 75% (189/252) de los

pacientes tratados con DYSPORT presentaron al menos 1 grado de mejoría en la máxima sonrisa comparado con sólo 19% (16/83) de sujetos tratados con placebo.

Un total de 315 sujetos entraron en la fase de extensión de etiqueta abierta del estudio de Fase III en el que podrían ser tratados concomitantemente tanto para las líneas ciliares laterales como para las líneas glabellares.

Los pacientes tratados con DYSPORT en las fases doble ciego y abierto del estudio Fase III recibieron una media de 3 tratamientos para las LCL. El intervalo medio entre las inyecciones para LCL, que fue determinado en gran parte por el diseño del protocolo, osciló entre 85 y 108 días. Los resultados mostraron que la eficacia se mantiene con tratamientos repetidos durante el período de un año.

Los niveles de satisfacción del paciente en las semanas 4, 16 y 52 muestran después del primer tratamiento con Dysport que 165/252 sujetos (65.5%) estaban muy satisfechos o satisfechos con la aparición de sus LCLs.

En la semana 16, 4 semanas después de un segundo tratamiento con DYSPORT para aquellos aleatorizados a DYSPORT en la Parte A o el primer tratamiento para aquellos asignados al azar a placebo, la proporción que estaba muy satisfecha o satisfecha fue de 233/262 (89.0%). En la semana 52, cuando los sujetos pudieron haber tenido hasta cinco ciclos de tratamiento de DYSPORT con el último en la semana 48, la proporción de sujetos muy satisfechos / satisfechos fue de 255/288 (84.7%).

Ningún paciente dio positivo en la prueba de anticuerpos neutralizantes después de recibir tratamientos repetidos con DYSPORT durante un año.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética no ha sido formalmente estudiada en humanos o animales. Posterior a la inyección intramuscular en humanos, por lo general hay una demora de 2-3 días con un efecto máximo entre 10 y 21 días después de la inyección. La duración de la respuesta varía pero en promedio es de 8 – 12 semanas.

5.3. DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de DYSPORT.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de DYSPORT.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

125 microgramos de albumina sérica humana y 2.5 mg de lactosa en forma estéril, liofilizada sin conservante

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Las incompatibilidades no se evaluaron o no se identificaron como parte del registro de este medicamento.

6.3. VIDA UTIL

24 meses

Después de reconstituido el producto, almacenar en refrigeración (2-8°C) por un periodo máximo de 24 horas, antes de su uso.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ALMACENAMIENTO

Los viales sin abrir deben ser mantenidos a temperaturas entre 2°C y 8°C.

Almacenar a temperatura de refrigeración 2°C a 8°C. No congelar.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL EMBALAJE

DYSPORT es proporcionado en viales de vidrio tipo 1 con tapones de goma de bromobutilo, que contienen 300 unidades de toxina botulínica tipo A en polvo para inyección.

Cajas por 1 vial son disponibles

7. FECHA DE REVISIÓN

14 de febrero de 2019

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA OBTENER MAYOR INFORMACIÓN CIENTÍFICA

Laboratorios BIOPAS SAC. Dirección: Av. Comandante Espinar N°860 Dpto 201 Miraflores-Lima – Perú