

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dysport 300 unidades Speywood polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio Activo	<u>Por vial</u>
Complejo de toxina tipo A de <i>Clostridium botulinum</i>	300 U (*)

(*) Una unidad (U) se define como la dosis mediana letal intraperitoneal en el ratón

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

En los adultos, tratamiento de:

- la espasticidad del brazo y de la pierna en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral (ictus).
- el tortícolis espasmódico.
- el espasmo hemifacial.
- el blefarospasmo.

En los niños, tratamiento de:

- la espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral, de dos años o más de edad, no encamados.

4.2. Posología y forma de administración

Las unidades de Dysport son específicas de este preparado y no son intercambiables con otros preparados de toxina botulínica.

El médico determinará el régimen de tratamiento de forma individual.

Dysport deberá ser administrado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de dichas patologías.

Se debe limpiar con alcohol la parte central de la superficie de goma inmediatamente antes de perforarla. Se empleará una aguja estéril de calibre 23 ó 25. Una vez reconstituido se obtiene una solución incolora.

Dysport se administrará por vía subcutánea o intramuscular.

Espasticidad de las piernas tras un ictus en el adulto

Posología

En general, la dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán, en cada caso, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular y de la respuesta al tratamiento previo.

La dosis recomendada es de 1500 unidades, distribuidas entre los gemelos y el sóleo, aunque también puede considerarse la infiltración del tibial posterior. La dosis máxima administrada no debe superar las 1500 unidades. La electromiografía (EMG), aunque no es una práctica clínica habitual, puede ser de utilidad para la localización de los músculos más activos.

La dosis inicial deberá ser inferior si existe evidencia que sugiera que la dosis puede producir debilidad excesiva de los músculos diana, como en el caso de los pacientes cuyos músculos diana sean pequeños, o en pacientes que requieran inyecciones concomitantes en otros grupos musculares. La mejoría clínica se observa, en general a las dos semanas tras la primera administración. Pueden repetirse las inyecciones aproximadamente cada 16 semanas, o según sea necesario, a fin de mantener la respuesta, pero el intervalo entre administraciones nunca será inferior a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de la espasticidad de las piernas tras un ictus en los niños.

Forma de Administración:

En el tratamiento de la espasticidad de la pierna tras accidente vascular cerebral en adultos, Dysport 300U se reconstituye con 0,6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución para inyección, para obtener una solución que contenga 500 unidades/ml de Dysport. Administrar inmediatamente mediante inyección intramuscular en los músculos de la pierna recomendados anteriormente empleando una aguja estéril de calibre 23 ó de 25.

Espasticidad de los brazos tras un ictus en el adulto

Posología

La dosis recomendada es de 1000 unidades, distribuida entre los siguientes cinco músculos: flexor común profundo de los dedos (FCP), flexor común superficial de los dedos (FCS), cubital anterior (CA), palmar mayor (PM) y bíceps braquial (BB). La dosis máxima administrada no debe superar las 1000 unidades. Se puede explorar los sitios de la inyección mediante procedimientos estándar como la electromiografía, aunque el sitio exacto para la administración será fijado por palpación. Todos los músculos excepto el bíceps braquial serán inyectados en un único sitio, mientras que el bíceps será inyectado en dos sitios. Se recomienda la siguiente distribución de la dosis total (en unidades) por músculo:

	BB (unidades)	FCP (unidades)	FCS (unidades)	CA (unidades)	PM (unidades)	Dosis Total (unidades)
Dysport	300-400	150	150-250	150	150	≤ 1.000

Deberá reducirse la dosis de inicio si hay evidencias que sugieran que esta dosis pueda debilitar excesivamente los músculos diana, como en el caso de los pacientes cuyos músculos diana sean pequeños, cuando no deba ser inyectado el músculo BB o en los pacientes que requieran inyecciones concomitantes en otros grupos musculares. Pueden repetirse las inyecciones aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia que sea necesaria a fin de mantener la respuesta, pero en ningún caso se repetirá la inyección a intervalos de menos de 12 semanas.

Niños: no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de la espasticidad de los brazos después de un ictus en los niños.

Forma de Administración:

Para el tratamiento de los pacientes con espasticidad del brazo post-ictus en adultos, Dysport 300 U se reconstituye con 0,6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución para inyección, para obtener una solución conteniendo 500 unidades/ml de Dysport. Dysport se administrará por inyección intramuscular en los cinco músculos citados anteriormente.

En el tratamiento del tortícolis espasmódico

Posología

Las dosis recomendadas para el tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso corriente, sin reducción de la masa muscular del cuello. En pacientes con un peso menor de lo normal y en personas ancianas en las que la masa muscular esté reducida, es recomendable aplicar una dosis menor.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento del tortícolis espasmódico es de 500 unidades (1 ml) por paciente, administrada como dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

En el caso del tortícolis giratorio, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio de la cabeza ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.

En el tortícolis lateral, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio de la cabeza ipsilateral y 150 unidades en el esternocleidomastoideo ipsilateral. En aquellos casos en que haya elevación del hombro, también pueden necesitar tratamiento los músculos trapecio ipsilateral o angular del omóplato, de acuerdo con la hipertrofia visible del músculo o con la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente forma: 300 unidades en el esplenio de la cabeza, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.

En el tortícolis posterior, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio de la cabeza. Las inyecciones en los esplenios bilaterales pueden aumentar el riesgo de debilidad muscular.

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. Es recomendable utilizar la EMG para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para la re-evaluación de casos no complejos en que las inyecciones no hayan dado resultado, y para guiar la administración de inyecciones a los músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello sean difíciles de palpar.

En administraciones posteriores se puede ajustar las dosis de acuerdo con la respuesta clínica y con los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis entre 250 y 1000 unidades, si bien las dosis más altas pudieran aumentar los efectos secundarios, en especial la disfagia. La dosis máxima administrada no debe superar las 1000 unidades.

El alivio de los síntomas del tortícolis debe esperarse dentro de la semana posterior a la inyección. Las inyecciones se repetirán aproximadamente cada 16 semanas o según sea necesario para mantener respuesta, pero el intervalo entre administraciones no será inferior a 12 semanas.

Niños: no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport para el tratamiento del tortícolis espasmódico en niños.

Forma de Administración:

En el tratamiento del tortícolis espasmódico se reconstituye Dysport 300 U inyectando en la ampolla 0,6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución para inyección, a fin de obtener una solución que contenga 500 unidades por ml de Dysport. Se administra por inyección intramuscular, según lo explicado anteriormente.

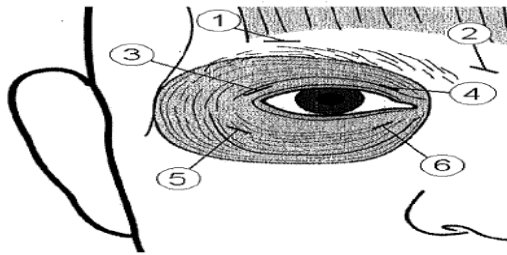
En el tratamiento del blefarospasmo y el espasmo hemifacial

Posología

En un ensayo clínico de búsqueda de dosis sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefarospasmo esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Una dosis de 80 unidades por ojo prolongó su efecto. No obstante, la incidencia de efectos adversos locales, específicamente la blefaroptosis, fue dosis dependiente. Para el tratamiento del blefarospasmo y el espasmo hemifacial, la dosis máxima no debe superar la dosis total de 120 unidades por ojo.

Deben inyectarse 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbicular de los músculos orbiculares de los párpados, tanto de la parte superior (3 y 4) como inferior (5 y 6) de cada ojo.

Para reducir el riesgo de blefaroptosis, debe evitarse aplicar inyecciones cerca del músculo elevador del párpado.



En el caso de las inyecciones en el párpado superior, la aguja se dirigirá fuera del centro a fin de evitar el músculo elevador. Se incluye un diagrama en el que se indica la dirección de las inyecciones. Se puede esperar alivio de los síntomas a partir de los dos o cuatro días, con un efecto máximo dentro de las dos semanas posteriores a la administración.

Las inyecciones se repetirán aproximadamente cada 12 semanas o lo que sea necesario para evitar que vuelvan a aparecer los síntomas, pero nunca con una frecuencia mayor que cada doce semanas. En estas administraciones posteriores, si se considera que la respuesta desde el tratamiento inicial es insuficiente, puede resultar necesario aumentar la dosis por ojo hasta 60 unidades: 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 20 unidades (0,1 ml) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0,1 ml) medialmente y 20 unidades (0,1 ml) lateralmente, o hasta 120 unidades: 20 unidades (0,1 ml) medialmente y 40 unidades (0,2 ml) lateralmente encima y debajo de cada ojo de la forma descrita. También pueden aplicarse inyecciones en puntos adicionales del músculo frontal por encima de la ceja (1 y 2) si los espasmos en esta zona interfieren en la visión.

En casos de blefarospasmo unilateral, las inyecciones deben circunscribirse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial serán tratados como los pacientes con blefarospasmo unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport para el tratamiento del blefarospasmo y el espasmo hemifacial en niños.

Forma de Administración:

En el tratamiento del blefarospasmo y el espasmo hemifacial se utilizará una aguja estéril del número 23 ó 25 para inyectar 1,5 ml de cloruro de sodio 0,9% solución para inyección en la ampolla a fin de obtener una solución que contenga 200 unidades por ml de Dysport. Dysport se administra por inyección subcutánea central y lateralmente en la unión de las partes preseptum y orbital de los músculos orbiculares de los párpados encima y debajo de cada ojo.

Espasticidad por parálisis cerebral infantil

Posología

La dosis inicial recomendada son 20 Unidades/kg de peso corporal divididas entre los músculos de las dos pantorrillas. Si solamente está afectada una pantorrilla se administrarán 10 Unidades/kg de peso corporal. Se considerará la posibilidad de disminuir la dosis inicial si existe evidencia que sugiera que con la dosis inicial recomendada se puede producir una debilidad excesiva de los músculos diana, tales como en el caso de músculos pequeños o en pacientes que requieran inyecciones concomitantes en otros grupos musculares. Posteriormente, y tras evaluar la respuesta al tratamiento con la dosis inicial, la dosis se titulará entre un rango de 10 U/kg a 30 U/kg dividida entre ambas piernas. La máxima dosis administrada no debe exceder 30 Unidades/kg o 1000 Unidades/paciente, lo que sea inferior.

Las administraciones se dirigirán en primer lugar a los gemelos, aunque también podrán considerarse las inyecciones del sóleo y del tibial posterior.

El uso de la electromiografía (EMG) puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica generalmente se produce durante las dos semanas siguientes a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no se administrarán con un intervalo inferior a 12 semanas.

Forma de Administración:

En la espasticidad asociada a la parálisis cerebral infantil, Dysport 300 U se reconstituye con 0,6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución para inyección, para obtener una solución conteniendo 500 unidades por ml de Dysport. Una vez reconstituido, la administración de los músculos de la pantorrilla se realiza por vía intramuscular.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la toxina o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han comunicado reacciones adversas resultantes de la aparición de los efectos de la toxina en lugares remotos del sitio de administración (ver sección 4.8). Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar excesiva debilidad muscular. El riesgo de que ocurran tales reacciones adversas puede reducirse utilizando la dosis menor efectiva y no excediendo la dosis máxima recomendada.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente, en un contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa, tras el tratamiento con toxina botulínica A o B.

Los pacientes con trastornos que provocan defectos en la transmisión neuromuscular, o con dificultad en la deglución o en la respiración presentan mayor riesgo de experimentar tales reacciones. En estos pacientes, el tratamiento debe administrarse bajo supervisión de un especialista y sólo cuando el beneficio del tratamiento supere los riesgos.

Deberá extremarse la precaución al administrar Dysport a pacientes con problemas en la deglución o en la respiración, ya que dichos problemas pueden agravarse por la distribución del efecto de la toxina en los músculos pertinentes. En algunos casos, si bien raros, se ha producido broncoaspiración, lo que constituye un riesgo cuando se trata a pacientes con un trastorno respiratorio crónico o en caso de antecedentes de aspiración.

En pacientes con evidencias clínicas o subclínicas de defectos en la transmisión neuromuscular (p.ej. miastenia gravis), se deberá administrar Dysport con precaución y únicamente bajo estricta supervisión médica. Estos pacientes pueden tener aumentada la sensibilidad a fármacos como Dysport, lo que puede traducirse en una excesiva debilidad muscular.

No se debe exceder la posología y frecuencia de administración recomendada para Dysport (véase el apartado 4.2).

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de experimentar problemas de deglución, trastornos respiratorios o trastornos del habla.

Dysport no debe utilizarse para el tratamiento de la espasticidad en pacientes que hayan desarrollado una contractura fija.

En el tratamiento de la espasticidad asociada a la parálisis cerebral infantil, Dysport solamente se empleará en niños de dos años o más de edad.

Deberá tenerse especial precaución en los pacientes que presenten excesiva debilidad o atrofia en el músculo a inyectar.

Como con cualquier inyección intramuscular, en pacientes con períodos de sangrado prolongados, o que presenten infección o inflamación en el lugar de la inyección, Dysport sólo deberá administrarse cuando sea estrictamente necesario.

Sólo se utilizará Dysport para tratar a un único paciente durante una única sesión. Todo producto restante se debe eliminar siguiendo las indicaciones del apartado 6.6 (Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). Se deben tomar precauciones especiales para la preparación y administración del producto, la inactivación y eliminación de toda solución reconstituida que no se haya utilizado (véase el apartado 6.6).

Este medicamento contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. Cumple los requerimientos de la Unión Europea para este tipo de productos. No se puede, sin embargo, excluir con absoluta seguridad el riesgo de transmisión de infecciones virales cuando se usan productos a base de sangre humana o derivados sanguíneos.

Rara vez se ha advertido la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en los pacientes que reciben Dysport. Clínicamente podría sospecharse de anticuerpos neutralizantes por un importante deterioro en la respuesta al tratamiento y/o por la necesidad de administrar de forma sistemática dosis mayores.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los efectos de la toxina botulínica pueden verse potenciados por medicamentos que interactúan de manera directa o indirecta con la función neuromuscular, estos medicamentos se deben administrar con precaución en pacientes tratados con toxina botulínica.

4.6. Embarazo y lactancia

Hay datos limitados relativos al uso del complejo de toxina tipo A de *Clostridium botulinum* - hemaglutinina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos durante el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo postnatal distintos a la toxicidad materna observada a dosis elevadas (ver sección 5.3).

Dysport no debe usarse durante el embarazo, salvo en los casos en que sus efectos beneficiosos justifiquen cualquier posible riesgo para el feto. Se recomienda precaución en la prescripción a mujeres embarazadas.

Se desconoce si el complejo de toxina tipo A de *Clostridium botulinum* – hemaglutinina se excreta en la leche materna. No se ha estudiado la excreción en la leche materna del complejo de toxina tipo A de *Clostridium botulinum* - hemaglutinina en animales. No se recomienda el uso del complejo de toxina tipo A de *Clostridium botulinum* – hemaglutinina durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Existe un posible riesgo de debilidad muscular o de trastornos visuales que, si aparecen, pueden alterar temporalmente la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Muy frecuentes $\geq 1/10$; Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; Poco frecuentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; Raras $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; Muy raras $< 1/10.000$, Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

De los pacientes tratados con Dysport en el programa de ensayos clínicos, aproximadamente el 25% sufrió un acontecimiento adverso.

Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Dysport para diversas indicaciones como blefarospasmo, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada a parálisis cerebral o ictus:

Trastornos del sistema nervioso

Raros: Amiotrofia neurálgica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Picor

Raros: Erupción

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes: Debilidad generalizada, fatiga, síndrome como la gripe, dolor y/o hematoma en el lugar de inyección

Además de las generales, las reacciones adversas específicas a cada indicación fueron las siguientes:

Espasticidad de las piernas tras un ictus en el adulto

En los pacientes tratados con Dysport para la espasticidad de las piernas tras un ictus en el adulto, se observaron los siguientes acontecimientos adversos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Disfagia, Boca seca

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Debilidad de los músculos de la pierna

Trastornos renales y urinarios

Poco Frecuentes: Incontinencia urinaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes: Marcha anormal

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Lesiones accidentales / caídas

Trastornos oculares

Frecuentes: Ambliopía

Espasticidad de los brazos tras un ictus en el adulto

En los pacientes tratados con Dysport para la espasticidad de los brazos tras un ictus en el adulto, se observaron los siguientes acontecimientos adversos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Disfagia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Debilidad de los músculos del brazo

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Lesiones accidentales / caídas

La disfagia se notificó cuando se utilizaban dosis de más de 2.700 unidades, ya sea en una sola dosis o dividida en dos.

Tortícolis espasmódico

En los pacientes tratados con Dysport para el tortícolis espasmódico, se observaron los siguientes acontecimientos adversos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, Vértigo, Paresia facial

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa, Reducción de la agudeza visual

Poco frecuentes: Diplopia, Blefaroptosis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disfonía, Disnea

Raros: Aspiración

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Disfagia, Sequedad de boca

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Debilidad muscular

Frecuentes: Dolor en el cuello, Dolor musculoesquelético, Mialgia, Dolor en las extremidades, Rigidez musculoesquelética

Poco frecuentes: Atrofia muscular, Trastorno temporomandibular

La disfagia pareció estar relacionada con la dosis y se presentó con más frecuencia después de inyectar en el músculo esternocleidomastoideo. Puede ser necesaria una alimentación blanda hasta que se resuelvan los síntomas.

Blefarospasmo y espasmo hemifacial

En los pacientes tratados con Dysport para el blefarospasmo y espasmo hemifacial, se observaron los siguientes acontecimientos adversos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Debilidad de los músculos faciales

Poco frecuentes: Parálisis facial

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Ptosis

Frecuentes: Diplopia, Sequedad de ojos, Lagrimeo

Raros: Oftalmoplegia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Edema de los párpados

Raros: Entropion

Espasticidad por parálisis cerebral infantil

En los pacientes tratados con Dysport para la espasticidad por parálisis cerebral infantil, se observaron los siguientes acontecimientos adversos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Debilidad de los músculos de la pierna, Dolor muscular

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Incontinencia urinaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Marcha anormal

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Lesiones accidentales por caídas

Las lesiones accidentales por caídas y la marcha anormal pueden ser resultado de un excesivo debilitamiento del músculo afectado y/o de la difusión localizada de Dysport a otros músculos que intervienen en la deambulación y el equilibrio.

Pueden producirse reacciones adversas como resultado de inyecciones de Dysport administradas demasiado profundamente o en el lugar inadecuado, que pueden paralizar temporalmente otros grupos musculares cercanos.

Experiencia Postcomercialización

El perfil de las reacciones adversas recibidas en la Compañía durante el uso del medicamento después de su puesta en el mercado, refleja la farmacología del producto y se corresponde con el observado en el transcurso de los estudios clínicos. Esporádicamente se han notificado casos de hipersensibilidad.

Muy raramente se han comunicado reacciones adversas resultantes de la aparición de los efectos de la toxina en lugares remotos del sitio de inyección (excesiva debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración que puede ser fatal) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del

4.9. Sobredosis

El exceso de dosis puede producir una parálisis neuromuscular distante y profunda. La sobredosis puede aumentar el riesgo de que la neurotoxina penetre en el torrente sanguíneo y pueda causar complicaciones asociadas al efecto del envenenamiento oral por botulinum (p.ej. disfagia y disfonía).

En aquellos casos en que un exceso de dosis cause la parálisis de los músculos respiratorios puede ser necesario respiración asistida. No existe un antídoto específico; no se pueden esperar efectos beneficiosos de ninguna antitoxina y se recomiendan cuidados intensivos.

En caso de sobredosis se debe controlar al paciente para tratar cualquier signo y/o síntoma de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. En caso necesario se debe instaurar un tratamiento sintomático.

Es posible que los síntomas de sobredosis no aparezcan inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección o ingestión oral accidental, se debe controlar al paciente durante varias semanas para detectar cualquier signo y/o síntoma de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Otros agentes relajantes musculares de acción periférica. Código ATC: M03AX01.

El complejo toxina botulínica tipo A/hemaglutinina bloquea la transmisión colinérgica periférica en las uniones neuromusculares por una acción presináptica en un sitio próximo al de la liberación de acetilcolina. La toxina actúa en el nervio o en la terminación nerviosa antagonizando los eventos provocados por el calcio que culminan en la liberación del transmisor. No afecta a la transmisión colinérgica postganglionar o a la transmisión simpática postgangliónica.

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, tiene lugar un estadio de internalización en el que la toxina cruza la membrana presináptica, sin que se instaure la parálisis. Finalmente, la toxina inhibe la liberación de acetilcolina al interrumpir el mecanismo de liberación de la acetilcolina mediado por el calcio, disminuyendo en consecuencia el potencial de placa y causando la parálisis.

La recuperación de la transmisión del impulso tiene lugar gradualmente a medida que las nuevas terminaciones nerviosas se regeneran y se establece el contacto con la placa motora postsináptica, proceso que dura de 6 a 8 semanas en los animales de experimentación.

Los ensayos clínicos realizados con Dysport en pacientes con espasticidad de distinta etiología han demostrado una eficacia contrastada como tratamiento adyuvante local de dicha espasticidad, mediante la mejora de la función motora del paciente, la reducción del dolor y facilitando, asimismo, el tratamiento rehabilitador.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos con la toxina botulínica en los animales tuvieron la dificultad de la elevada potencia, las pequeñas dosis que se emplean, el alto peso molecular del producto y la dificultad de marcar la toxina para obtener una actividad específica suficientemente alta. Los

estudios realizados con toxina marcada con iodo 125 han demostrado que la unión al receptor es específica y saturable, y que la alta densidad de los receptores de la toxina es un factor que contribuye a la elevada potencia. Las respuestas a las dosis y a los tiempos en monos mostraron que a bajas dosis hay una demora de 2 a 3 días con efectos máximos que se aprecian a los 5-6 días de la inyección. La duración de la acción, medida como cambio en la alineación ocular y la parálisis muscular variaron entre 2 semanas y 8 meses. Este patrón también se ha observado en el hombre, y se atribuye al proceso de unión, internalización y cambios en la unión neuromuscular.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejas grávidas tratadas con el complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum - hemaglutinina con inyección intramuscular diaria, a dosis de 79 unidades/kg y 42 unidades/kg en ratas y conejos respectivamente, no produjeron toxicidad embriofetal. Se observó una toxicidad materna grave asociada a pérdidas de implantación a dosis más elevadas en ambas especies. El complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina no demostró actividad teratogénica ni en ratas ni en conejos y no se observaron efectos sobre la generación F1 en ratas en el estudio pre y postnatal. La fertilidad de machos y hembras disminuyó por un menor apareamiento debido a la parálisis muscular observada a dosis elevadas.

En un estudio de toxicidad crónica realizado en ratas empleando un máximo de 12 unidades/animal no se observaron signos de toxicidad sistémica. Los efectos observados en los estudios preclínicos de toxicidad crónica y reproductiva se limitaron a cambios en los músculos inyectados relacionados con el mecanismo de acción del complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina.

No se observó irritación ocular con la administración del complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina en el ojo de los conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Solución de Albúmina Humana al 20%
Lactosa.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 4.2.

6.3. Período de validez

2 años conservado en nevera (entre 2° y 8°C).

Se ha demostrado una estabilidad durante 24 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C tras la reconstitución.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente tras la reconstitución. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y no deberán superar las 24 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Los viales sin abrir deben conservarse en nevera (entre 2° y 8° C). No congelar.

Dysport se conservará en la nevera del hospital donde se realicen las inyecciones. El paciente nunca debe almacenar el producto.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Contenido del envase: 2 viales

Naturaleza del vial:

Dysport se acondiciona en viales de vidrio de tipo I de 3 ml de capacidad, con tapón hermético de 13 mm de bromobutilo para liofilizados, sellado con cápsula de aluminio.

Contenido del vial:

Polvos liofilizados blancos en forma de pastilla, para reconstituir.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inmediatamente después de tratar al paciente, todo residuo de Dysport que pudiera quedar en el vial o la jeringa debe ser inactivado mediante solución diluida de hipoclorito (1% de cloro disponible). A continuación se eliminará todo el material utilizado, según las prácticas hospitalarias estándar. Toda cantidad derramada de Dysport debe enjuagarse con un paño absorbente empapado en solución diluida de hipoclorito.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IPSEN PHARMA, S.A.

Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43

08908 L'Hospitalet de Llobregat

Barcelona - España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75.790

9. FECHA DE LA PRIMERA APROBACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril de 2012

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2014