

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DYSPOSPORT 500 U POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

<b>Principio Activo</b>	<u>Por vial</u>
Complejo de toxina tipo A de <i>Clostridium botulinum</i>	500 U

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 sintomático de la espasticidad focal en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral (ictus) que afecta:
  - a las extremidades superiores
  - a las extremidades inferiores
- tratamiento del tortícolis espasmódico
- tratamiento del espasmo hemifacial
- tratamiento del 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.
- tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores en niños con parálisis cerebral, de dos años o más de edad.

#### 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.

Las instrucciones para la reconstitución son específicas para un vial de 500 unidades. Con estos volúmenes se obtienen concentraciones específicas para el uso en cada indicación.

Dysport se reconstituye con cloruro de sodio 0,9% solución para inyección, para obtener una solución conteniendo 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport.

Concentración Resultante Unidades por ml	Disolvente* para Vial de 500 Unidades
500 Unidades/ml	1 ml
200 Unidades/ml	2,5 ml
100 Unidades/ml	5 ml

\*cloruro de sodio 0,9% solución para inyección, sin conservantes

Para la indicación del tratamiento de la espasticidad en las extremidades inferiores en niños donde la dosis se calcula en base al número de unidades por peso corporal, otras diluciones pueden ser necesarias para alcanzar el volumen final para la inyección.

### **Tratamiento sintomático de la espasticidad focal tras un ictus que afecta a las extremidades superiores en el adulto**

#### Posología

Deberá ajustarse la dosis para cada individuo en la sesión de tratamiento inicial y en las sucesivas en base al tamaño, número y 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 la historia de reacciones adversas con Dysport. En los ensayos clínicos, se dividieron dosis de 500 unidades, 1000 unidades y 1500 unidades entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada. Se podrán administrar dosis superiores a 1000 unidades y hasta 1500 unidades cuando también se inyecten los músculos del hombro.

En general no debe administrarse más de 1 ml en un único punto de inyección. No se han estudiado dosis que excedan las 1500 unidades de Dysport para el tratamiento de la espasticidad del miembro superior en adultos.

Músculos inyectados	Dosis Dysport recomendada (U)
Flexor radial del carpo (FRC)	100-200 U
Flexor cubital del carpo (FCC)	100-200 U
Flexor común profundo de los dedos (FCP)	100-200 U
Flexor común superficial de los dedos (FCS)	100-200 U
Flexor largo del pulgar	100-200 U
Aductor del pulgar	25-50 U
Braquial	200-400 U
Braquiorradial	100-200 U
Biceps braquial (BB)	200-400 U
Pronador redondo	100-200 U
Tríceps braquial (cabeza larga)	150-300 U
Pectoral mayor	150-300 U
Subescapular	150-300 U
Dorsal ancho	150-300 U

Aunque el sitio exacto de los puntos de inyección puede ser determinado por palpación, se recomienda localizarlos mediante el uso de técnicas de inyección guiada (electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonidos).

Las inyecciones del tratamiento con Dysport pueden repetirse cuando el efecto de la inyección anterior haya disminuido, pero no antes de 12 semanas tras la inyección previa. En estudios clínicos, una mayoría de pacientes fueron retratados entre 12-16 semanas; no obstante algunos pacientes tuvieron una mayor duración de la respuesta (20 semanas). El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir modificaciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar. Cabe esperar una mejoría clínica una semana después de la administración de Dysport.

## **Tratamiento sintomático de la espasticidad focal tras un ictus que afecta a las extremidades inferiores en el adulto**

### Posología

Pueden administrarse dosis de hasta 1500U por vía intramuscular en una sola sesión de tratamiento. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y posteriores debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, 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 un único punto de inyección.

<b>Músculo</b>	<b>Dosis Dysport recomendada (U)</b>	<b>Número de sitios de inyección por músculo</b>
<b>Músculos diana primarios</b>		
Sóleo	300 – 550 U	2 – 4
Gemelos		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
<b>Músculos distales</b>		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 - 3
Flexor largo de los dedos	50 – 200 U	1 - 2
Flexor corto de los dedos	50 – 200 U	1 - 2
Flexor largo del dedo gordo	50 – 200 U	1 - 2
Flexor corto del dedo gordo	50 – 100 U	1 - 2
<b>Proximal</b>		
Recto femoral	100 – 400 U	1 – 3
Isquiotibiales	100 – 400 U	1 – 3
Aductor mayor	100 – 300 U	1 – 3
Aductor largo	50 – 150 U	1 – 2
Aductor corto	50 – 150 U	1 – 2
Recto interno	100 – 200 U	1 – 3
Glúteo mayor	100 – 400 U	1 – 2

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

Aunque el sitio exacto de los puntos de inyección puede ser determinado por palpación, se recomienda el uso de técnicas inyección guiada (electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonidos) para ayudar a su localización.

Las inyecciones posteriores del tratamiento con Dysport deberán administrarse cada 12-16 semanas o más tiempo según sea necesario, en función del retorno de los síntomas clínicos pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior.

## **Espasticidad de los brazos y de las piernas**

Si se requiere tratamiento en los miembros superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a las necesidades individuales, sin exceder una dosis total de 1500U.

*Pacientes ancianos ( $\geq 65$  años):* La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los adultos jóvenes. En general, los pacientes ancianos deben ser observados para evaluar su tolerabilidad con Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y otros tratamientos farmacológicos.

### Forma de Administración:

Para el tratamiento de los pacientes con espasticidad del brazo y de la pierna en adultos, Dysport se reconstituye con cloruro de sodio 0,9% solución para inyección, para obtener una solución conteniendo 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport. Dysport se administrará por inyección intramuscular en los músculos descritos anteriormente. En general, no debe administrarse más de 1 ml en un único punto de inyección.

## **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 disfgaia. 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 la 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 inyectando en la ampolla 1,0 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.

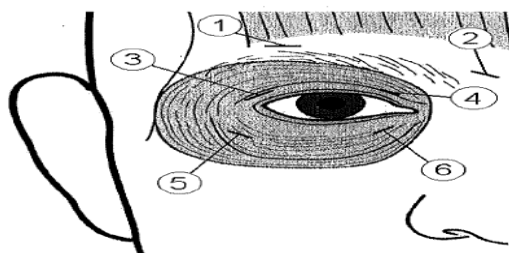
### **En el tratamiento del blefarospasmo y el espasmo hemifacial**

#### 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 2,5 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.

## **Tratamiento de la espasticidad en niños de dos años o más de edad**

### ***Espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral***

#### Posología

En la sesión de tratamiento inicial y posteriores, la dosis deberá adaptarse individualmente en función del tamaño, el número y ubicación de los músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo, y/o la historia de acontecimientos adversos con las toxinas botulínicas. Para el inicio del tratamiento debe considerarse la administración de dosis bajas.

La dosis máxima total administrada de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder 15U/kg para inyecciones unilaterales en la pierna o 30U/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 1000U o 30U/kg, lo que sea inferior. La dosis total administrada deberá dividirse entre los músculos de las extremidades inferiores afectados por espasticidad. Cuando sea posible, la dosis deberá ser distribuida en más de una inyección en un solo músculo. No se debe administrar más de 0,5ml de Dysport en un solo punto de inyección. Ver la tabla siguiente para dosis recomendadas.

<b>Músculo</b>	<b>Rango de dosis recomendada por músculo por pierna (U/kg peso corporal)</b>	<b>Número de sitios de inyección por músculo</b>
<b>Distal</b>		
Gemelo	De 5 a 15 U/kg	Hasta 4
Sóleo	De 4 a 6 U/kg	Hasta 2
Tibial posterior	De 3 a 5 U/kg	Hasta 2
<b>Dosis total</b>	Hasta 15 U/kg/pierna	

Aunque el sitio exacto de los puntos de inyección pueden ser determinados por palpación, se recomienda localizarlos mediante el uso de técnicas de inyección guiada (electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonidos).

Dysport se puede volver a administrar cuando el efecto de la inyección previa ha disminuido, pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior. La mayoría de pacientes en los ensayos clínicos fueron retratados entre 16-22 semanas; aunque algunos pacientes tuvieron una duración de la respuesta más larga (28 semanas). El grado y el patrón de espasticidad del músculo en el momento de la reinyección pueden exigir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

### ***Espasticidad focal de las extremidades superiores en niños con parálisis cerebral***

#### Posología

En la sesión de tratamiento inicial y posteriores, la dosis deberá adaptarse individualmente en función del tamaño, el número y ubicación de los músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo, y/o la historia de acontecimientos adversos con las toxinas botulínicas.

La dosis máxima total administrada de Dysport por sesión de tratamiento para inyecciones unilaterales no debe exceder 16U/kg o 640U, lo que sea inferior. Para inyecciones bilaterales, la dosis máxima de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder 21U/kg o 840 U, lo que sea inferior.

La dosis total administrada deberá dividirse entre los músculos de las extremidades superiores afectados por espasticidad. No se debe administrar más de 0,5ml de Dysport en un solo punto de inyección. Ver la tabla siguiente para dosis recomendadas:

#### Dosis de Dysport por músculo para la espasticidad en extremidades superiores

Músculo	Rango de dosis recomendada por músculo para las extremidades superiores (U/kg peso corporal)	Número de sitios de inyección por músculo
Braquial	De 3 a 6 U/kg	Hasta 2
Braquiorradial	De 1,5 a 3 U/kg	1
Bíceps braquial	De 3 a 6 U/kg	Hasta 2
Pronador redondo	De 1 a 2 U/kg	1
Pronador cuadrado	De 0,5 a 1 U/kg	1
Flexor radial del carpo	De 2 a 4 U/kg	Hasta 2
Flexor cubital del carpo	De 1,5 a 3 U/kg	1
Flexor común profundo de los dedos	De 1 a 2 U/kg	1
Flexor común superficial de los dedos	De 1,5 a 3 U/kg	Hasta 4
Flexor corto del pulgar/ oponente del pulgar	0,5 a 1 U/kg	1
Aductor del pulgar	0,5 a 1 U/kg	1
<b>Dosis total</b>	<b>Hasta 16 U/kg en una única extremidad superior (y no exceder las 21 U/kg si se infiltran ambas extremidades)</b>	

Aunque el sitio exacto de los puntos de inyección pueden ser determinados por palpación, se recomienda localizarlos mediante el uso de técnicas de inyección guiada (electromiografía, estimulación eléctrica o ecografía).

Dysport se puede volver a administrar cuando el efecto de la inyección previa ha disminuido, pero no antes de 16 semanas después de la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos fueron retratados entre 16-28 semanas; aunque algunos pacientes tuvieron una duración de la respuesta más larga (34 semanas o más). El grado y el patrón de espasticidad del músculo en el momento de la reinyección pueden exigir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

#### *Tratamiento concomitante de la espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino y extremidades superiores en niños con parálisis cerebral*

##### Posología

Si se requiere tratamiento en los miembros superiores e inferiores en niños de dos años de edad o más, refiéranse a la sección de posología de cada indicación (tratamiento de la espasticidad focal en



extremidades superiores o asociada con la deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral).

La dosis de Dysport a inyectar para tratamiento concomitante no debe exceder la dosis total por sesión de tratamiento de 30U/kg o 1000 U, lo que sea inferior.

El retratamiento combinado de extremidades superiores e inferiores debe ser considerado cuando el efecto de la inyección anterior ha disminuido, pero no antes de 12-16 semanas después de la sesión de tratamiento anterior. El tiempo óptimo de retratamiento debe ser escogido basado en el progreso individual y la respuesta al tratamiento.

#### Forma de Administración

En el tratamiento de la espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino o de las extremidades superiores en niños con parálisis cerebral o una combinación de ambas, Dysport se reconstituye con cloruro de sodio 0,9% solución para inyección (ver también sección 6.6) y se administra por vía intramuscular como se detalla anteriormente.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **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.



Se deberá tener precaución al tratar la espasticidad focal de las piernas en pacientes adultos, especialmente en los ancianos, lo que podría causar un mayor riesgo de caídas.

En estudios clínicos controlados con placebo en los que los pacientes fueron tratados por espasticidad de las extremidades inferiores, el 6,3% y el 3,7% de los pacientes experimentaron una caída en los grupos Dysport y placebo, respectivamente.

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.

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. Tras la comercialización, se han notificado muy raramente casos de posible diseminación a distancia de la toxina en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada (ver sección 4.8).

Se han notificado raramente casos de muerte algunas veces asociada a neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave tras el tratamiento con toxina botulínica, incluido el uso fuera de indicación (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener precaución extrema cuando se traten pacientes pediátricos con una debilidad neurológica significativa, disfagia o que tengan antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. Se debe administrar el tratamiento a aquellos pacientes con un mal estado de salud subyacente sólo si se considera que el beneficio potencial al paciente individual supera los riesgos.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso del complejo de toxina tipo A de *Clostridium botulinum* - hemaglutinina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado un aumento en las pérdidas de implantación a dosis tóxicas para la madre (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.

#### Lactancia

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.

#### Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado un efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

### **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 generales en pacientes tratados con Dysport para todas las indicaciones:*

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Raros: Amiotrofia neurálgica

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Prurito

Raros: Erupción

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración**

Frecuentes: Astenia, fatiga, enfermedad de tipo gripal, dolor y/o hematoma en el lugar de inyección

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

### **Tratamiento sintomático de la espasticidad focal en el adulto**

#### **Extremidades superiores**

En los pacientes tratados con Dysport para la espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores en el adulto, se observaron los siguientes acontecimientos adversos.

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración**

Frecuentes: Reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo: dolor, eritema, hinchazón, etc.), Astenia, Fatiga, Enfermedad de tipo gripal

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades

#### **Trastornos gastrointestinales**

Poco frecuentes: Disfagia\*

\* La frecuencia de la disfagia se obtuvo a partir de los datos agrupados de estudios abiertos. No se observó disfagia en los estudios doble ciego en la indicación para espasticidad de las extremidades superiores en adultos.

#### **Extremidades inferiores**

En los pacientes tratados con Dysport para la espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores en el adulto, se observaron los siguientes acontecimientos adversos.

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración**

Frecuentes: Astenia, fatiga, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo: dolor, hematomas, eritema, picor)

#### **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuentes: Caídas

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Debilidad muscular, mialgia

#### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Disfagia

El perfil de seguridad de Dysport con una dosis total de hasta 1500 U fue similar tanto cuando se trataron concomitantemente ambas extremidades superiores e inferiores, como cuando se inyectaron sólo en los miembros superiores o inferiores. No se identificaron nuevos problemas de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de Dysport.

#### **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

Poco frecuentes: Náuseas

### **Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes: Debilidad muscular

Frecuentes: Dolor en el cuello, Dolor músculoesquelético, Mialgia, Dolor en las extremidades, Rigidez músculoesquelética

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: Paresia facial

Poco frecuentes: Parálisis del VII nervio

### **Trastornos oculares**

Muy frecuentes: Ptosis

Frecuentes: Diplopia, Sequedad de ojos, aumento del lagrimeo

Raros: Oftalmoplegia

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Edema de los párpados

Raros: Entropion

### **Tratamiento sintomático de la espasticidad focal, en niños de dos años o más de edad.**

#### ***Deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral no encamados***

En los pacientes tratados con Dysport para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, en niños de dos años o más de edad, se observaron los siguientes acontecimientos adversos.

### **Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Mialgia, debilidad muscular

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuentes: Incontinencia urinaria

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo: dolor, eritema, hematomas, etc.), marcha anormal, fatiga.

Poco frecuentes: astenia

### **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuentes: 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.

### ***Extremidades superiores en niños con parálisis cerebral***

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Mialgia, debilidad muscular

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Enfermedad de tipo gripal, fatiga, reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo: eccema, hematomas, dolor, hinchazón, erupción)

Poco frecuentes: astenia

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción

### **Tratamiento concomitante de la deformidad dinámica del pie equino y de las extremidades superiores en niños con parálisis cerebral no encamados.**

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados con placebo. De acuerdo con los datos existentes, el número de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento no es mayor en dosis de hasta 30 U/kg o 1000 U, lo que sea inferior, en comparación con el tratamiento de los músculos de las extremidades superiores o de las extremidades inferiores solos.

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.

### ***Trastornos del sistema inmunitario***

Frecuencia desconocida: hipersensibilidad

### ***Trastornos del sistema nervioso***

Frecuencia desconocida: hipoestesia

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 Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

### **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. 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.

## Tratamiento sintomático de la espasticidad focal tras un ictus que afecta a las extremidades superiores en el adulto

La eficacia y seguridad de Dysport para el tratamiento de la espasticidad de la extremidad superior 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 del brazo debida a un accidente vascular cerebral (90%) o lesión cerebral postraumática (10%) al menos durante 6 meses. El grupo muscular diana primario (GMDP) fue el de los flexores extrínsecos de los dedos (56%), seguido del codo (28%) y los flexores de la muñeca (16%).

La variable principal de eficacia fue el tono muscular del Grupo Muscular Diana Primario (GMDP) en la semana 4, medido con la Escala de Ashworth Modificada (EAM) y la primera variable secundaria fue la Valoración Física Global (PGA por sus siglas en inglés) de respuesta al tratamiento (una escala de 9 puntos cuyos rangos van desde -4 [notablemente peor], a 0 [sin cambios], hasta +4 [notablemente mejor]). Los resultados principales alcanzados en la semana 4 y en la semana 12 se muestran a continuación:

	Semana 4			Semana 12		
	Placebo (N=79)	Dysport (500 unidades) (N=80)	Dysport (1000 unidades) (N=79)	Placebo (N=79)	Dysport (500 unidades) (N=80)	Dysport (1000 unidades) (N=79)
Cambio MC Promedio del Valor inicial en el tono muscular del GMDP en la EAM	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n=75	-0,7** n=76	-0,8** n=76
MC Promedio de la PGA de Respuesta al Tratamiento	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n=75	0,5 n=76	1,0* n=76
Cambio MC Promedio del Valor inicial en el tono muscular del Flexor de la muñeca en la EAM	-0,3 n=54	-1,4** n=57	-1,6** n=58	-0,3 n=52	-0,7* n=54	-0,9* n=56
Cambio MC Promedio del Valor inicial en el tono muscular de Flexor de los dedos en la EAM	-0,3 n=70	-0,9* n=66	-1,2** n=73	-0,1 n=67	-0,4* n=62	-0,6* n=70
Cambio MC Promedio del Valor inicial en el tono muscular del Flexor del codo en la EAM	-0,3 n=56	-1,0* n=61	-1,2** n=48	-0,3 n=53	-0,7* n=58	-0,8* n=46
Cambio MC Promedio del Valor inicial en el tono muscular de los Extensores del hombro en la EAM(1)	-0,4 n=12	-0,6 n=7	-0,7 n=6	0,0 n=12	-0,9 n=7	0,0 n=6
*p<0,05; ** p<0,0001; MC = Mínimo Cuadrado (1) No se han realizado ensayos estadísticos debido a la baja frecuencia en los grupos con tratamiento y placebo						

Para investigar el efecto del tratamiento sobre el deterioro funcional, se llevaron a cabo valoraciones en la Escala de Evaluación de la Discapacidad (EED). Aunque se observó alguna mejora en el cambio promedio del valor inicial en la semana 4 en los grupos de Dysport, no alcanzó significación estadística en comparación con el placebo. Las puntuaciones de la EED de los respondedores para el objetivo principal del tratamiento (Población por intención de tratar) se muestran a continuación:



Grupo de Tratamiento	Semana 4 % Respondedores	Semana 12 % Respondedores
Dysport 500 U	50,0 n=80 p = 0,13	41,3 n=76 p = 0,11
Dysport 1000 U	62,0 n=78 p = 0,0018	55,7 n=76 p = 0,0004
Placebo	39,2 n=79	32,9 n=75

\*Los dominios incluidos en la EED son la higiene, la posición de la extremidad, el vestirse y el dolor.

Además, se observaron mejoras estadísticamente significativas en la espasticidad (grado y ángulo) evaluadas por la escala Tardieu, en el rango de movimiento activo de los dedos, la muñeca o el codo, y en la facilidad de aplicar una férula por el sujeto, especialmente en la dosis de 1000U. Sin embargo, no se observó ningún efecto del tratamiento sobre la función activa, según lo evaluado por la Puntuación de Frenchay Modificada, y en los cuestionarios de calidad de vida EQ5D o SF-36.

### **Tratamiento sintomático de la espasticidad focal tras un ictus que afecta a las extremidades inferiores en el adulto**

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 (255 tratados con Dysport y 130 con placebo) con espasticidad de las extremidades inferiores debida a un accidente vascular cerebral o a lesión cerebral traumática. La variable principal fue la Escala de Ashworth modificada (EAM) evaluada en la articulación del tobillo (con rodilla extendida) en la semana 4.

El volumen total de 7,5 ml de 1000 U de Dysport (N = 127), 1500 U de Dysport (N = 128) o de placebo (N = 128) se dividió entre los músculos gemelo y sóleo y al menos otro músculo de la extremidad inferior según la situación clínica.

Al evaluar la EAM en el tobillo con la rodilla extendida (con la participación de todos los flexores plantares), se observó una mejora estadísticamente significativa para 1500 U. Al evaluar la EAM en el tobillo con la rodilla flexionada (que incluía todos los flexores plantares excepto el gemelo), se observó una mejora estadísticamente significativa tanto para 1000 U como para 1500 U.

	Semana 4			Semana 12		
	Placebo (N= 128)	Dysport (1000U) (N=125)	Dysport (1500U) (N=128)	Placebo (N=128)	Dysport (1000U) (N=125)	Dysport (1500U) (N=128)
Cambio MC Promedio desde el Valor inicial en la EAM (rodilla extendida)	-0.5	-0.6	-0.8*	-0.4	-0.4	-0.6*
Cambio MC Promedio desde	-0.4	-0.7*	-0.8**	-0.3	-0.5*	-0.6*

el Valor inicial en la EAM (rodilla flexionada)						
*p < 0.05; **p < 0.001; MC = Mínimo Cuadrado						

En la espasticidad de la articulación del tobillo también se demostraron mejoras utilizando la Escala de Tardieu (ET) con mejoras estadísticamente significativas en el grado de la gravedad de la espasticidad observado tanto en las dosis de 1000 U como de 1500 U. El tratamiento con Dysport también se asoció con una mejora clínica estadísticamente significativa en ambas dosis, medida por la puntuación según la Valoración Física Global (PGA).

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

Al final de este estudio, 345 pacientes entraron en un estudio de extensión abierto en el que el retratamiento con 1000 U o 1500 U de Dysport se determinó según necesidad clínica. Los sujetos con espasticidad coexistente en miembros superiores pudieron recibir inyecciones de 500 U de Dysport en el miembro superior afectado además de 1000 U en el miembro inferior, con una dosis máxima total de 1500 U. Las mejoras en los parámetros de eficacia (EAM, PGA y ET) observadas después de 4 semanas de tratamiento doble ciego con Dysport en la extremidad inferior continuaron mejorando con respecto al tratamiento repetido. No se observó mejoría en la velocidad de la marcha después de un único tratamiento en el estudio doble ciego, pero se observó después de un tratamiento repetido.

### **Tratamiento sintomático de la espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral, de dos años o más de edad**

Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico que incluyó niños con parálisis cerebral y espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino.

Un total de 235 pacientes con o sin tratamiento previo de toxina botulínica con grado 2 o más en la Escala Modificada de Ashworth (EAM) fueron incluidos para recibir 10 U/kg/pierna de Dysport, 15 U/kg/pierna de Dysport o placebo. El 41% de los pacientes se trató bilateralmente, resultando en una dosis total de Dysport de 20U/kg o 30 U/kg.

La variable principal de eficacia fue el cambio promedio del valor inicial de la EAM en los flexores plantares del tobillo en la semana 4. Las variables secundarias de eficacia fueron el promedio de la Evaluación global por el médico (PGA por sus siglas en inglés) y el promedio de la Escala de consecución de objetivos (GAS por sus siglas en inglés) en la semana 4. Los pacientes fueron seguidos durante al menos 12 semanas post-tratamiento y hasta un máximo de 28 semanas. Al finalizar este estudio, se ofreció a los pacientes la entrada en un estudio de extensión abierto.

### **Cambio del valor inicial de la EAM a la semana 4 y a la semana 12, PGA y GAS a la semana 4 y a la semana 12 (población por intención de tratar)**

Parámetros	Placebo (N=77)	DYSPORT	
		10 U/kg/pierna	15 U/kg/pierna

		(N=79)	(N=79)
Cambio MC Promedio del Valor inicial de la EAM en el plantar del tobillo			
Semana 4	-0.5	-0.9**	-1.0***
Semana 12	-0.5	-0.8*	-1.0***
Cambio MC Promedio de la Valoración Física Global (PGA) en respuesta al tratamiento [b]			
Semana 4	0.7	1.5**	1.5***
Semana 12	0.4	0.8*	1.0**
Cambio MC promedio de la Escala modificada de Mejoría Global (GAS) [a]			
Semana 4	46.2	51.5***	50.9**
Semana 12	45.9	52.5***	50.5*
*p≤ 0.05; **p≤ 0.003; ***p≤ 0.0006 comparado con placebo; MC=Mínimo Cuadrado [a] GAS mide el progreso hacia los objetivos que fueron seleccionados al inicio del estudio de una lista de 12 categorías. Los cinco objetivos más comunes seleccionados fueron la mejora del patrón al caminar (70.2%), la mejora del equilibrio (32.3%), la disminución de la frecuencia de caídas (31.1%), disminución de la frecuencia de tropiezos (19.6%) y la mejora de la resistencia (17.0%).			

Se observó mejoría en la espasticidad de los flexores plantares del tobillo, según la evaluación de la escala Tardieu. El grado de espasticidad (Y) mejoró estadística y significativamente en comparación con el placebo, tanto para el grupo de tratamiento con 10U /kg/pierna como el grupo con 15U/kg/pierna de Dysport en la semana 4 y la semana 12. El ángulo de captura (Xv3) fue significativo para el grupo de tratamiento con 10U/kg/pierna en la semana 12 y para el grupo con 15U/kg/pierna de Dysport tanto en la semana 4 como 12.

Ambos grupos de tratamiento con Dysport, 10U /kg/pierna y 15U/kg/pierna, demostraron una mejora significativa respecto al valor basal en la puntuación en la Escala de Observación de la Marcha (OGS) en la semana 4 comparado con el placebo, y una proporción significativamente mayor de pacientes fueron respondedores al tratamiento para el contacto inicial del pie sobre la OGS en la semana 4 y la semana 12.

Los padres completaron el Módulo de condición específica de la parálisis cerebral del inventario de calidad de vida en población pediátrica. Hubo una mejoría estadísticamente significativa de la fatiga desde el inicio a la semana 12 en los grupos tratados con Dysport, tanto con 10U/kg/pierna como con 15U/kg/pierna en comparación con placebo. No se observaron otras mejoras estadísticamente significativas en las otras subescalas.

A la finalización de este estudio, 216 pacientes entraron en un estudio de extensión abierto en el cual podían volver a recibir tratamiento basado en sus necesidades clínicas. Se permitió inyectar tanto los músculos distales (gemelo, sóleo y tibial posterior) como proximales (isquiotibiales y aductores de la cadera), incluyendo inyecciones multinivel. Se observó la eficacia en los tratamientos repetidos durante un año y fue evaluada según EAM, PGA y GAS.

### Tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores en niños con parálisis cerebral, de dos años o más de edad

La eficacia y seguridad de Dysport para el tratamiento de extremidades superiores en niños se evaluó en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado en que las dosis de 8 U/kg y 16 U/kg se compararon con una dosis baja de control de 2 U/kg. Un total de 212 pacientes con o sin tratamiento previo de toxina botulínica con espasticidad de las extremidades superiores debido a parálisis cerebral (con grado 2 o más en la Escala Modificada de Ashworth (EAM) en el grupo muscular diana primario (GMDP)) fueron aleatorizados en el estudio.

Después del tratamiento inicial, se podían administrar hasta 3 tratamientos adicionales de Dysport a las dosis planificadas de 8 U / kg o 16 U / kg, aunque el investigador podía optar por aumentar o disminuir la dosis (pero sin exceder 16 U / kg).

La dosis total de Dysport se inyectó por vía intramuscular en los músculos afectados de la extremidad superior, que incluía el GMDP de los flexores del codo o de la muñeca, así como otros músculos de la extremidad superior según la presentación de la enfermedad. No se permitió administrar más de 0,5 ml por sitio de inyección. Sin embargo, se permitió más de un sitio de inyección por músculo.

La variable principal de eficacia fue el cambio promedio del valor inicial de la EAM en el GMDP en la Semana 6. Las variables secundarias de eficacia fueron el promedio de la Evaluación global por el médico (PGA por sus siglas en inglés) y el promedio de la Escala de consecución de objetivos (GAS por sus siglas en inglés) en la Semana 6.

### Cambio del valor inicial de la EAM a la semana 6 y a la semana 16 en el grupo muscular diana primario (GMDP), PGA y GAS a la semana 6 y a la semana 16 – Ciclo 1 de tratamiento (población aleatorizada)

	Dysport 2 U/kg (N=71)	Dysport 8 U/kg (N=70)	Dysport 16 U/kg (N=71)
Valor EAM en GMDP			
Semana 6			
Cambio MC (95% CI)	-1.4 (-1.7, -1.2)	-1.9 (-2.1, -1.6)	-2.2 (-2.4, -2.0)
Diferencia con 2 U/kg (95% CI)		-0.4 (-0.8, -0.1)	-0.8 (-1.1, -0.5)
p-valor		0.0093	<0.0001
Semana 16			
Cambio MC (95% CI)	-0.9 (-1.2, -0.7)	-1.3 (-1.5, -1.0)	-1.5 (-1.7, -1.2)
Diferencia vs 2 U/kg (95% CI)		-0.3 (-0.7, 0.0)	-0.8 (-1.1, -0.5)
p-valor		0.0573	0.0008
Respondedores EAM, semana 6			
≥ 1-grado de mejora			
Número de sujetos (%)	56 (78.9)	61 (87.1)	66 (93.0)
Odds ratio vs 2 U/kg (95% CI)		1.7 (0.7, 4.2)	4.6 (1.4, 15.4)
p-valor		0.2801	0.0132
≥ 2-grados de mejora, n (%)			
Número de sujetos (%)	32 (45.1)	47 (67.1)	55 (77.5)
Odds ratio vs 2 U/kg (95% CI)		2.4 (1.2, 4.8)	4.3 (2.0, 9.0)
p-valor		0.0129	0.0001

≥ 3-grados de mejora, n (%) Número de sujetos (%) Odds ratio vs 2 U/kg (95% CI) p-valor	14 (19.7)	25 (35.7) 2.3 (1.1, 5.1) 0.0326	35 (49.3) 4.2 (1.9, 9.0) 0.0003
Valor PGA Semana 6 Cambio MC (95% CI) Diferencia con 2 U/kg (95% CI) p-valor Semana 16 Cambio MC (95% CI) Diferencia vs 2 U/kg (95% CI) p-valor	1.6 (1.4, 1.9)	2.0 (1.7, 2.2) 0.3 (0.0, 0.7) 0.0445	2.0 (1.7, 2.2) 0.3 (0.0, 0.7) 0.0447
Valor GAS total [a] Semana 6 Cambio MC (95% CI) Diferencia con 2 U/kg (95% CI) p-value Semana 16 Cambio MC (95% CI) Diferencia vs 2 U/kg (95% CI) p-valor	51.2 (48.8, 53.6)	51.4 (48.9, 53.8) 0.2 (-3.2, 3.5) 0.9255	52.3 (49.8, 54.7) 1.1 (-2.2, 4.4) 0.5150
MC=Mínimo Cuadrado GMDP: grupo muscular diana primario (flexores del codo y de la muñeca)  [a] Los cuatro objetivos principales más comúnmente seleccionados fueron alcanzar, agarrar y soltar, usar la extremidad como una mano de ayuda para estabilizar e involucrar más al brazo afectado en las actividades diarias.			

Se observó una mejora en la espasticidad del GMDP, los flexores del codo y los flexores de la muñeca, según lo evaluado por la escala de Tardieu.

Para los flexores del codo, el ángulo de captura (Xv3) mejoró significativamente en el tratamiento con Dysport 8 U/kg y 16 U/kg en la Semana 6 y la Semana 16 en comparación con Dysport 2U/kg. El grado de espasticidad (Y) fue estadísticamente significativo para Dysport 16 U/kg en la Semana 6 y en la Semana 16 pero no para Dysport 8U/kg.

Para los flexores de la muñeca, el tratamiento con 16 U/kg de Dysport mejoró significativamente el ángulo de captura (Xv3) y el grado de espasticidad (Y) en la Semana 6 pero no en la Semana 16. El tratamiento con 8U/kg de Dysport no mostró un efecto estadísticamente significativo en comparación con el grupo de tratamiento de 2 U/ kg de Dysport.

Los resultados de las variables de eficacia primaria y secundaria fueron respaldados adicionalmente por resultados positivos en el Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrica del Módulo de Parálisis Cerebral.

En el primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los sujetos tratados con Dysport fueron retratados en la Semana 28 (62.3% en el grupo Dysport 8 U/kg y 61.4% en el grupo Dysport 16 U/ kg), aunque más del 24% de los sujetos en ambos los grupos de tratamiento aún no habían requerido retratamiento para la Semana 34.

## 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**

En los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos a los que se administró una inyección intramuscular diaria del complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina, a dosis de 79U/kg y 42U/kg respectivamente (aproximadamente 0,52 y 0,54 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal) no se produjo toxicidad embriofetal. A dosis más elevadas se observó, en ambas especies, una toxicidad materna grave asociada a pérdidas de implantación. El complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina no demostró actividad teratogénica ni en ratas ni en conejos y tampoco 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. El margen de seguridad de los estudios de reproducción y desarrollo con respecto a la dosis máxima recomendada en humanos se considera insuficiente.

En un estudio de toxicidad juvenil se trató semanalmente a las ratas desde el destete (día 21 postnatal, edad comparable a un niño de 2 años) hasta la semana 13 (edad comparable a un humano adolescente). Se realizaron 11 administraciones durante 10 semanas, hasta una dosis total próxima a la dosis máxima recomendada en adultos. No se mostraron efectos tóxicos ni en el crecimiento postnatal (incluyendo evaluación esquelética), ni en el desarrollo reproductivo, neurológico o neuroconductual.

Los efectos observados en los estudios preclínicos de toxicidad crónica y juvenil 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. Periodo 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:*

Polvo liofilizado blanco en forma de pastilla, para reconstituir.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Inmediatamente después del 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(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Reg. AEM nº 61.155

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 5 Diciembre 1997

Fecha de la última renovación: 11 Marzo 2010

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2020