

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДИСПОРТ®

(DYSPOРТ®)

Склад:

діюча речовина: Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex

1 флакон містить комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін 300 ОД або 500 ОД;

допоміжні речовини: розчин альбуміну людини, лактоза моногідрат.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості:

300 ОД:

білий ліофілізований порошок без видимих сторонніх домішок. Після розчинення – прозорий безбарвний розчин без механічних включень.

500 ОД:

білий ліофілізований порошок без сторонніх домішок.

Фармакотерапевтична група.

Міорелаксанти з периферичним механізмом дії. Код АТХ M03A X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін (*Clostridium botulinum* type A toxin-haemagglutinin complex) блокує периферичну холінергічну передачу в нервово-м'язовому синапсі шляхом пресинаптичної дії в ділянці, проксимальній від місця вивільнення ацетилхоліну. Токсин діє на нервові закінчення, протидіючи Ca^{2+} -залежним явищам, які призводять до вивільнення медіатора. Він не діє на постгангліонарну холінергічну передачу або на постгангліонарну симпатичну передачу.

Дія токсину передбачає початковий етап зв'язування, коли токсин швидко і міцно прикріплюється до пресинаптичної мембрани. Надалі відбувається інтерналізація, в ході якої токсин перетинає пресинаптичну мембрану, не викликаючи паралічу. Зрештою токсин блокує вивільнення ацетилхоліну, порушуючи Ca^{2+} -залежний механізм його виділення, і, таким чином, знижує потенціал кінцевої пластини та призводить до паралічу.

Відтворення передачі нервового імпульсу відбувається поступово, з утворенням нових нервових закінчень та відновленням контактів з постсинаптичною моторною кінцевою пластинною; у піддослідних тварин цей процес триває від 6 до 8 тижнів.

Фокальна спастичність верхніх кінцівок у дорослих

Ефективність і безпеку застосування препарату Диспорт® для лікування спастичності верхніх кінцівок оцінювали в ході рандомізованого багатоцентрового подвійно сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю 238 пацієнтів (159 із яких отримували Диспорт®, а 79 – плацебо) зі спастичністю верхніх кінцівок, які не менш ніж 6 місяців тому зазнали інсульту (90 %) або травматичного ушкодження головного мозку (10 %). До первинної цільової групи м'язів (ПЦГМ) належали зовнішні згиначі пальців (56 %), а також згиначі ліктів (28 %) і зап'ясть (16 %).

Основною змінною ефективності був тонус ПЦГМ під час тижня 4, вимірюваний відповідно до модифікованої шкали Ешворта (Modified Ashworth Scale (MAS)), 5-бальної шкали від 0 (підвищення м'язового тону відсутнє) до 4 (уражені кінцівки ригідні в положенні згинання або розгинання), а першою вторинною кінцевою точкою була шкала загальної оцінки лікарем (Physician Global Assessment (PGA)) реакції на лікування (9-бальна шкала від -4 [значне погіршення] через 0 [без змін] до 4 [значне покращення]).

Таблиця 1

Основні результати, досягнуті станом на тиждень 4 і тиждень 12

Показники	4 тиждень			12 тиждень		
	Плацебо (N = 79)	Диспорт® (500 ОД) (N = 80)	Диспорт® (1000 ОД) (N = 79)	Плацебо (N = 79)	Диспорт® (500 ОД) (N = 80)	Диспорт® (1000 ОД) (N = 79)
Середня зміна м'язового тону ПЦГМ за шкалою MAS відносно вихідного стану (методом НК)	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n = 75	-0,7** n = 76	-0,8** n = 76
Середня зміна відповіді на лікування за шкалою PGA (методом НК)	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n = 75	0,5 n = 76	1,0* n = 76

Середня зміна тонузу згинача зап'ястя за шкалою MAS відносно вихідного стану (методом НК)	-0,3 n = 54	-1,4** n = 57	-1,6** n = 58	-0,3 n = 52	-0,7* n = 54	-0,9* n = 56
Середня зміна тонузу згинача пальця за шкалою MAS відносно вихідного стану (методом НК)	-0,3 n = 70	-0,9* n = 66	-1,2** n = 73	-0,1 n = 67	-0,4* n = 62	-0,6* n = 70
Середня зміна тонузу згинача ліктя за шкалою MAS відносно вихідного стану (методом НК)	-0,3 n = 56	-1,0* n = 61	-1,2** n = 48	-0,3 n = 53	-0,7* n = 58	-0,8* n = 46
Середня зміна тонузу розгинача плеча за шкалою MAS відносно вихідного стану ⁽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;

НК – метод найменших квадратів.

⁽¹⁾ Статистичні випробування не проводилися у зв'язку з низькою частотою подій в групах застосування лікарського засобу та плацебо, оскільки наявні дані щодо пацієнтів, які проходили лікування м'язів плеча, є обмеженими.

Для оцінки впливу лікування функціональних порушень (пасивна функція) використовували основну ціль лікування (Principal Target of treatment (PTT)) з оцінкою непрацездатності [Disability Assessment Scale [DAS]]. Незважаючи на те, що деякі покращення середньої зміни відносно вихідних значень станом на тиждень 4 у групах, що отримували Диспорт®, не досягли статистичної значущості порівняно з групами плацебо, частка пацієнтів із терапевтичним ефектом за шкалою DAS (тобто пацієнтів, у яких було покращення щонайменше на одну поділку шкали) для досягнення PTT була значно вищою при дозі 1000 ОД, як зазначено у таблиці 2.

Таблиця 2

Група лікування	4 тиждень % пацієнтів, що відповіли на терапію	12 тиждень % пацієнтів, що відповіли на терапію
Диспорт® 500 ОД	50,0 n = 80 p = 0,13	41,3 n = 76 p = 0,11
Диспорт® 1000 ОД	62,0 n = 78 p = 0,0018	55,7 n = 76 p = 0,0004
Плацебо	39,2 n = 79	32,9 n = 75

* До сфер, включених у DAS, належать здатність виконувати гігієнічні процедури, самостійно одягатися, а також положення кінцівок у стані спокою та вираженість болю.

Окрім того, спостерігалися статистично значущі покращення спастичності (ступінь і кут) при оцінюванні за шкалою Тардьє (Tardieu scale) щодо обсягу активних рухів пальців, зап'ясть або ліктів і щодо легкості накладання шини пацієнтам, особливо при дозі 1000 ОД. Проте не було продемонстровано впливу лікування на активну функцію при оцінюванні за модифікованою шкалою Френчай (Modified Frenchay Score), а також на якість життя згідно з опитувальниками EQ5D або SF-36.

Фокальна спастичність нижніх кінцівок, що впливає на гомілковостопний суглоб

Ефективність і безпеку застосування препарату Диспорт® для лікування спастичності нижніх кінцівок оцінювали в ході рандомізованого багатоцентрового подвійно сліпого плацебо-контрольованого дослідження, що включало 385 пацієнтів (255 із яких отримували Диспорт®, а ще 130 – плацебо) зі спастичністю нижніх кінцівок після інсульту або травматичного ушкодження головного мозку, в першу чергу – зі спастичністю нижніх кінцівок з ураженням гомілковостопного суглоба. Ефективність лікарського засобу Диспорт® було оцінено для двох доз: Диспорт® 1000 ОД (n = 125), Диспорт® 1500 ОД (n = 128) порівняно з плацебо (n = 128). До первинної цільової групи м'язів належали *m. gastrocnemius-soleus* (GSC). Первинна кінцева точка ефективності – частота відповіді гомілковостопного суглоба з розігнутим коліном, вимірювана за модифікованою шкалою Ешворта (MAS) на 4-му тижні.

Дози препарату Диспорт® були розділені між комплексом м'язів *gastrocnemius* та *soleus* (GSC) та щонайменше одним дистальним або проксимальним м'язом нижньої кінцівки відповідно до клінічного показання.

Первинна кінцева точка ефективності – частота відповіді гомілковостопного суглоба з розігнутим коліном (за участю всіх *plantar flexors*), вимірювана за модифікованою шкалою Ешворта (MAS), – показала статистично значуще поліпшення при застосуванні 1500 ОД, тоді як частота відповіді гомілковостопного суглоба із зігнутим коліном (за участю всіх *plantar flexors*, крім *m. gastrocnemius*), вимірювана за модифікованою шкалою Ешворта (MAS), показала статистично значуще поліпшення при застосуванні як дози 1000 ОД, так і дози 1500 ОД.

Таблиця 3

Показники	Тиждень 4			Тиждень 12		
	Плацебо (N = 128)	Диспорт® (1000 ОД) (N = 125)	Диспорт® (1500 ОД) (N = 128)	Плацебо (N = 128)	Диспорт® (1000 ОД) (N = 125)	Диспорт® (1500 ОД) (N = 128)
Середня зміна оцінки за шкалою MAS (розігнуте коліно) відносно вихідного стану (методом НК)	-0,5	-0,6	-0,8*	-0,4	-0,4	-0,6*
Середня зміна оцінки за шкалою MAS (зігнуте коліно) відносно вихідного стану (методом НК)	-0,4	-0,7*	-0,8**	-0,3	-0,5*	-0,6*

* p < 0,05; ** p < 0,0001; НК – метод найменших квадратів

Спостерігалися статистично значущі покращення спастичності при оцінюванні за шкалою Тардье (TS) з 4-го до 20-й тиждів у групі застосування препарату Диспорт® у дозі 1500 ОД та на 4-12 тижнях у групі застосування препарату Диспорт® у дозі 1000 ОД. Крім того, спостерігалися статистично значущі відмінності щодо кута флексії на 1 та 16 тижнях на користь більш високої дози препарату Диспорт®. Результати ретроспективного аналізу, проведеного внаслідок нестандартності даних PGA, показали, що застосування препарату Диспорт® в обох дозах також супроводжувалося статистично значущим клінічним покращенням, вимірюваним за шкалою загальної оцінки лікарем (PGA).

Основною змінною ефективності було покращення згинання ноги в гомілковостопному суглобі на тижні 4 після введення вищої дози препарату Диспорт®. Додаткові кінцеві показники, такі як зменшення болю, використання засобів для знеболення та якість життя, не показали статистично значущих покращень.

За результатами відкритого дослідження за участю 345 пацієнтів було визначено клінічну необхідність повторного лікування препаратом Диспорт® у дозі 1000 ОД або 1500 ОД. Результати довгострокового дослідження підтвердили пролонгований ефект лікування спастичності нижніх кінцівок при застосуванні повторних ін'єкцій. Покращення показників ефективності (MAS, PGA та TS) з тижня 4 лікування препаратом Диспорт® в подвійно сліпому режимі зберігалося при повторному введенні.

Спостерігалися покращення показників швидкості ходьби на 10 м (комфортна і максимальна, з взуттям чи без взуття), що збільшувалося з подальшими циклами лікування. Жодних значних покращень щодо зниження болю за шкалою соціальної фобії SPIN, використання допоміжних засобів або якості життя не спостерігалося.

Блефароспазм

Досліджувалися три дози лікарського засобу Диспорт® впродовж 1 циклу лікування в ході клінічного дослідження.

Ефективність вимірювалася за медіаною різниці між значеннями відсотка нормальної активності (Percentage of Normal Activity (PNA)) (виведеними за шкалою функціональних станів хворих із блефароспазмом) у кожній групі лікування та плацебо. Було очевидним дозозалежне покращення стану хворих з блефароспазмом із підвищенням дози лікарського засобу Диспорт®; результати у всіх лікувальних групах були вищими від результатів у групі плацебо.

Таблиця 4

Різниця між медіаною змін у значеннях PNA відносно вихідного рівня в активній групі та медіаною змін у значеннях PNA відносно вихідного рівня в групі плацебо Візит	Диспорт® 40 ОД (N = 30)	Диспорт® 80 ОД (N = 31)	Диспорт® 120 ОД (N = 31)
Тиждень 4	31,2 %	41,3 %	48,5 %
Тиждень 8	36,0 %	48,3 %	55,0 %

Тиждень 12	36,0 %	36,3 %	50 %
Тиждень 16	10,5 % ^[a]	24,2 %	31,3 %

[a] Значення $p > 0,001$

У терапевтичних групах, що отримували 40 ОД, 80 ОД і 120 ОД лікарського засобу Диспорт[®], медіани змін відносно вихідного рівня значень PNA були статистично значно вищими порівняно з відповідними медіанами в групі плацебо на 4-му, 8-му і 12-му тижнях.

Статистично значуща різниця порівняно з групою плацебо також спостерігалася у лікувальних групах, що отримували 80 ОД і 120 ОД лікарського засобу Диспорт[®], на 16-му тижні, що вказує на більшу тривалість ефекту при дозах 80 ОД і 120 ОД.

Частота супутніх небажаних явищ, що виникли під час лікування (Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)), зокрема птозу, була вища у лікувальних групах, що отримували Диспорт[®], ніж у групі, що отримувала плацебо, та була дозозалежною, оскільки вища частота спостерігалася при вищих дозах препарату Диспорт[®] (див. таблицю 5).

Таблиця 5

TEAEs	Показник	Плацебо (N = 26)	Диспорт [®] 40 ОД (N = 31)	Диспорт [®] 80 ОД (N = 31)	Диспорт [®] 120 ОД (N = 31)
Пацієнти з супутніми TEAEs	n (%)	3 (12)	19 (61)	23 (74)	26 (84)
Пацієнти з супутніми очними TEAEs	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)

Динамічна еквінусна деформація стопи внаслідок фокальної спастичності у дітей, хворих на церебральний параліч, віком від 2 років

Було проведено подвійно сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження (дослідження Y-55-52120-141) за участю дітей із церебральним паралічем з динамічною еквінусною деформацією стопи внаслідок фокальної спастичності. Загалом 235 пацієнтів, що раніше проходили або не проходили лікування ботулінічним токсином типу А, з оцінкою 2 бали або більше за модифікованою шкалою Ешворта (MAS) отримували ботулінічний токсин типу А у дозі 15 ОД/кг, яку вводили в одну нижню кінцівку, або плацебо. 41 % пацієнтів отримували лікування обох кінцівок, у зв'язку з чим Диспорт[®] вводили у дозі або 20 ОД/кг, або 30 ОД/кг. Первинною точкою ефективності вважали зміни відносно базового рівня за MAS згиначів гомілковостопного суглоба на 4-му тижні. Вторинною точкою ефективності вважали зміни середньої оцінки за шкалою загальної оцінки лікарем (Physician Global Assessment (PGA)) реакції на лікування та за шкалою рівня досягнення мети (Goal Attainment Scaling (GAS)) на 4-му тижні. Після лікування за станом пацієнтів спостерігали щонайменше впродовж 12 тижнів та щонайбільше 28 тижнів. Після завершення дослідження пацієнтам було запропоновано взяти участь у відкритому дослідженні (дослідження Y-55-52120-147).

Зміни показника MAS відносно вихідних значень станом на тиждень 4 та тиждень 12.

Показники PGA та GAS станом на тиждень 4 та тиждень 12 (у популяції всіх рандомізованих пацієнтів (ITT))

Показники	Плацебо (N = 77)	Диспорт®	
		10 ОД/кг/при введенні в одну нижню кінцівку (N = 79)	15 ОД/кг/при введенні в одну нижню кінцівку (N = 79)
Середня зміна оцінки тонуусу гомілковостопного суглоба за шкалою MAS відносно вихідного рівня (метод НК)	-0,5	-0,9**	-1,0***
Тиждень 4	-0,5	-0,8*	-1,0***
Тиждень 12			
Середня зміна відповіді на лікування за оцінкою PGA (метод НК)	0,7	1,5***	1,5***
Тиждень 4	0,4	0,8*	1,0**
Тиждень 12			
Середня зміна оцінки GAS ^[a] (метод НК)			
Тиждень 4	46,2	51,5***	50,9**
Тиждень 12	45,6	52,5***	50,5*
* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,003$; *** $p \leq 0,0006$ порівняно з плацебо; НК – метод найменших квадратів			
^[a] GAS оцінює прогрес в досягненні цілей, що були обрані на базовому рівні з переліку 12 категорій. П'ять найпоширеніших цілей: покращення ходи (70,2 %), покращення рівноваги (32,3 %), зниження частоти падіння (31,1 %), зниження кількості випадків втрати рівноваги (19,6 %) та підвищення витривалості (17,0 %).			

Спостерігалися покращення спастичності гомілковостопного суглоба при оцінюванні за шкалою Тардье. Спостерігалися статистично значущі покращення ступеня спастичності (Y) порівняно з плацебо у групах лікування препаратом Диспорт® як у дозі 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку, так і в дозі 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку на 4-му та 12-му тижнях: кут клонусу (X_{v3}) був значим в групі застосування препарату Диспорт® в дозі 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку на тиждень 12, а в групі застосування препарату Диспорт® в дозі 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку – на тижнях 4 та 12.

Обидві групи лікування препаратом Диспорт® у дозах 10 ОД/кг та 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку показали суттєве покращення відносно вихідного рівня за контрольною шкалою ходи (Observational Gait Scale (OGS)) на 4-му тижні порівняно з плацебо; при цьому статистично вища частка пацієнтів відповідала на лікування за показником початкового контакту стопи за OGS на тижні 4 та тижні 12.

В опитувальнику з оцінки якості життя дітей батьки заповнювали модуль оцінки стану дітей, хворих на церебральний параліч. Відзначалося статистично значуще покращення показника втомлюваності відносно вихідних значень на тиждень 12 в групах застосування препарату Диспорт® у дозі 10 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку

та 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку порівняно з плацебо. За іншими модулями оцінки статистично значущого покращення не спостерігалось.

Після завершення цього дослідження 216 пацієнтів увійшли у відкрите розширене дослідження (Y-55-52120-147), де вони могли отримати повторне лікування відповідно до клінічної необхідності. Лікарський засіб вводили як у дистальні (м. *gastrocnemius*, м. *soleus*, м. *tibialis posterior*), так і у проксимальні м'язи (задні стегнові м'язи та стегнові аддуктори), включаючи багаторівневі ін'єкції. За оцінками MAS, PGA та GAS, ефективність спостерігалася впродовж повторних сеансів лікування у період до 1 року.

Фокальна спастичність верхніх кінцівок у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років

Ефективність та безпечність застосування препарату Диспорт® для лікування спастичності верхніх кінцівок у дітей оцінювали у рандомізованому, багатоцентровому, подвійно сліпому, контрольованому дослідженні, в якому порівнювали дози 8 ОД/кг та 16 ОД/кг в обрані м'язи верхньої кінцівки із низькою дозою 2 ОД/кг в контрольній групі (таблиця 7). Загалом 210 пацієнтів, які раніше не отримували або отримували ботулінічний токсин, зі спастичністю верхніх кінцівок з церебральним паралічем (оцінка за Модифікованою шкалою Ашворта (MAS) ≥ 2 в основний цільовій групі м'язів (PTMG)) були включені у дослідження для отримання препарату Диспорт®.

Після початкового курсу лікування препаратом Диспорт® можна призначити до трьох подальших курсів в запланованих дозах 8 ОД/кг або 16 ОД/кг, хоча дослідник може прийняти рішення про збільшення або зменшення дози (але не більше 16 ОД/кг).

Загальну дозу препарату Диспорт® вводили внутрішньом'язово в уражені м'язи верхньої кінцівки, що включали цільову групу м'язів (PTMG) – згиначі ліктів або згиначі зап'ясть, а також інші м'язи верхньої кінцівки залежно від прояву захворювання. У будь-яке одне місце ін'єкції дозволялося вводити не більше 0,5 мл лікарського засобу Диспорт® на м'яз.

Для точного встановлення місць ін'єкції рекомендовано застосування методів скерування ін'єкції, наприклад електроміографії, електростимуляції або ультразвуку.

Основна змінна ефективності була визначена як середня зміна в порівнянні з вихідним рівнем м'язового тону PTMG на тижні 6, що визначали за допомогою Модифікованої шкали Ашворта (MAS).

Таблиця 7

Зміна показників MAS на тижнях 6 і 16 відносно вихідного рівня, PGA та GAS на тижнях 6 і 16 – один цикл лікування (популяція ITT)

Показник	Диспорт® 2 ОД/кг (N = 69)	Диспорт® 8 ОД/кг (N = 69)	Диспорт® 16 ОД/кг (N = 70)
----------	---------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

Середня зміна оцінки PTMG за шкалою MAS відносно вихідного рівня (метод НК)			
Тиждень 6	-1,6	-2,0*	-2,3***
Тиждень 16	-0,9	-1,2*	-1,5**
Середня зміна тонузу згинача зап'ястя за шкалою MAS відносно вихідного рівня (метод НК)			
Тиждень 6	-1,4	-1,6	-1,7
Тиждень 16	-0,9	-0,9	-1,1
Середня зміна тонузу згинача ліктя за шкалою MAS відносно вихідного рівня (метод НК)			
Тиждень 6	-1,1	-1,7**	-1,9***
Тиждень 16	-0,6	-0,9*	-1,1***
Середня зміна тонузу згинача пальця за шкалою MAS відносно вихідного рівня (метод НК)			
Тиждень 6	-0,6	-1,5**	-1,4*
Тиждень 16	-0,8	-1,1	-1,4*
Середня зміна оцінки GAS			
Тиждень 6	1,8	2,0	2,0
Тиждень 16	1,8	1,7	1,9
Загальна середня зміна оцінки GAS ^[a]			
Тиждень 6	52.1	52.6	52.6
Тиждень 16	52.1	54,2	53,7
НК - найменший квадрат PTMG - згиначі ліктів або згиначі зап'ясть Середня зміна за шкалою MAS та середньої оцінки лікарів (PGA) базується на оберненому значенні, а значення р - на дисперсійному аналізі ANCOVA/ANOVA. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$; *** $p \leq 0,0001$ порівняно з групою застосування дози 2 ОД/кг. ^[a] Чотири найпоширеніші цілі були основними завданнями: «Захоплення», «Захоплення й утримання», «Використання кінцівки як допоміжної руки» та «Використання ураженої руки у повсякденній активності».			

Спостерігали зменшення спастичності PTMG за шкалою Тардье. У згиначах ліктя кут захоплення (Хv3) PTMG був значущим в обох групах лікування препаратом Диспорт® - 8 ОД/кг та 16 ОД/кг, а також в групі лікування препаратом Диспорт® в дозі 16 ОД/кг на тиждні 16 порівняно з групою лікування препаратом Диспорт® в дозі 2 ОД/кг на тиждні 6. Порівняно з вихідним значенням рівень спастичності (Y) зі статистичною значущістю зменшувався у групі лікування препаратом Диспорт® в дозі 16 ОД/кг на тижнях 6 та 16 порівняно з групою лікування препаратом Диспорт® в дозі 2 ОД/кг. У згиначах зап'ястя кут захоплення (Хv3) PTMG був значущим порівняно з вихідними значеннями кута захоплення (Хv3) та рівня спастичності (Y) в групі лікування препаратом Диспорт® в дозі 16 ОД/кг порівняно з групою лікування препаратом Диспорт® в дозі 2 ОД/кг на тиждні 6, але не в групі лікування препаратом Диспорт® в дозі 8 ОД/кг.

Батьки пацієнтів заповнювали спеціальний модуль стосовно якості життя дитини з церебральним паралічем. Спостерігали статистично достовірне зменшення втоми ($p = 0,0443$) на тиждні 16 відносно початкового рівня у групі лікування препаратом Диспорт® в дозі 8 ОД/кг

та покращення рухомості і рівноваги ($p = 0,0068$) в групі лікування препаратом Диспорт® в дозі 16 ОД/кг порівняно з групою лікування препаратом Диспорт® в дозі 2 ОД/кг. Інших статистично значущих покращень за результатами оцінки за додатковими шкалами не спостерігали.

У більшості пацієнтів, пролікованих з препаратом Диспорт®, спостерігали тривалішу відповідь, а саме 28 тижнів (62,3 % в групі лікування препаратом Диспорт® в дозі 8 ОД/кг та 61,4 % в групі лікування препаратом Диспорт® в дозі 16 ОД/кг), хоча більше 24 % пацієнтів в обох групах потребували повторного лікування до 34 тижня.

Помірні та виражені глабелярні зморшки та латеральні періорбітальні зморшки

Під час клінічного дослідження ботулінічного токсину типу А для лікування помірних та виражених глабелярних зморщок та латеральних періорбітальних зморщок понад 4500 пацієнтів було включено в різні клінічні дослідження та близько 3800 пацієнтів отримували ботулінічний токсин типу А.

Глабелярні зморшки

У клінічних дослідженнях загалом 2032 пацієнти з помірними та вираженими глабелярними зморшками отримували ботулінічний токсин типу А в рекомендованій дозі 50 ОД. З них 305 пацієнтів отримували ботулінічний токсин типу А в дозі 50 ОД у двох основних подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях фази III та 1200 пацієнтів отримували ботулінічний токсин типу А в дозі 50 ОД повторно у довгостроковому відкритому дослідженні фази III із багаторазовим застосуванням препарату. Решта пацієнтів були включені у допоміжні випробування та дослідження зі встановлення оптимальної дози.

Середній час появи відповіді на лікування становив від 2 до 3 днів після введення, причому максимальний ефект спостерігався на 30-й день. В обох базисних плацебо-контрольованих дослідженнях фази III ін'єкції ботулінічного токсину типу А показали значне зменшення вираженості глабелярних зморщок у період до 4 місяців. В одному з двох базисних досліджень цей ефект був значним і після 5 місяців.

Через 30 днів після ін'єкції відповідь на лікування, за оцінкою дослідників, спостерігалася у 90 % (273 з 305) пацієнтів, які отримували ботулінічний токсин типу А (не виявлено або наявні мало виражені глабелярні зморшки при максимальному насуپленні), порівняно з 3 % (4 з 153) пацієнтів групи плацебо. Через 5 місяців після ін'єкції 17 % (32 з 190) пацієнтів, які отримували ботулінічний токсин типу А, продемонстрували відповідь на лікування порівняно з 1 % (1 з 92) пацієнтів, які отримували плацебо впродовж дослідження. Частка пацієнтів з максимальним насупленням, які відповіли на лікування через 30 днів за результатами самооцінки, становила 82 % (251 з 305) у групі ботулінічного токсину типу А та 6 % (9 з 153) у групі плацебо. Частка пацієнтів, які продемонстрували двократне покращення при максимальному насупленні, становила 77 % (79 зі 103) за оцінкою дослідника в одному

базисному дослідженні фази III.

Перед лікуванням було оцінено підгрупу зі 177 пацієнтів із помірними або вираженими глабелярними зморшками в стані спокою. Оцінка дослідниками цієї популяції через 30 днів після лікування показала, що 71 % (125 з 177) пацієнтів, які отримували лікування ботулінічним токсином типу А, відповіли на лікування порівняно з 10 % (8 з 78) пацієнтів, які отримували плацебо.

Довгострокове відкрите дослідження з багаторазовим застосуванням препарату показало, що при повторних циклах терапії зберігається медіана часу до появи відповіді – 3 дні. Частота відповіді на лікування при максимальному насупленні, що визначається дослідником на 30-й день, зберігалася при повторних циклах терапії (від 80 до 91 % упродовж 5 циклів). Частота відповіді в стані спокою упродовж повторних циклів лікування відповідає даним, зібраним у дослідженнях з одноразовою дозою: від 56 до 74 % пацієнтів, які отримували лікування ботулінічним токсином типу А, були оцінені дослідниками як пацієнти з відповіддю на лікування через 30 днів після застосування лікарського засобу.

Латеральні періорбітальні зморшки

У клінічних подвійно сліпих дослідженнях 308 пацієнтів з помірними та вираженими латеральними періорбітальними зморшками при максимальній посмішці отримували рекомендовану дозу 30 ОД в кожную сторону. При цьому 252 пацієнти були включені у подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази III, а 56 пацієнтів – у подвійно сліпе дослідження фази II з підбору оптимальної дози.

У дослідженні фази III ін'єкції ботулінічного токсину типу А значно зменшили вираженість латеральних періорбітальних зморщок в порівнянні з плацебо ($p \leq 0,001$) на 4-му, 8-му та 12-му тижнях (оцінювались дослідниками при максимальній посмішці). Спостерігалось статистично значуще покращення під час оцінювання проявів латеральних періорбітальних зморщок у разі лікування ботулінічним токсином типу А порівняно з плацебо ($p \leq 0,010$) на користь ботулінічного токсину типу А на 4-му, 8-му та 12-му тижнях.

Первинну кінцеву точку оцінки ефективності визначали на 4-му тижні після ін'єкції: оцінка дослідників показала, що 47,2 % (119 з 252) пацієнтів відповіли на лікування (не виявлено навіть незначних латеральних періорбітальних зморщок при максимальній усмішці) в порівнянні з 7,2 % (6 з 83) пацієнтів, які отримали плацебо.

При ретроспективному аналізі 75 % пацієнтів (189 з 252), які отримували лікування ботулінічним токсином типу А, мали покращення щонайменше на 1 пункт при максимальній посмішці через 4 тижні після введення лікарського засобу порівняно з 19 % (16 з 83) пацієнтів, які отримували плацебо.

У відкритому дослідженні фази III брали участь 315 пацієнтів, яким одночасно лікували як латеральні періорбітальні зморшки, так і глабелярні зморшки. Пацієнтам, яких лікували ботулінічним токсином типу А у подвійному плацебо-контрольованому дослідженні фази III, проводили у середньому 3 сеанси лікування латеральних періорбітальних зморщок. Медіана інтервалу між ін'єкціями при латеральних періорбітальних зморшках, що визначалася за протоколом, становила від 85 до 108

днів. Результати показали, що ефективність підтримується при повторних введеннях упродовж одного року. Рівні задоволеності пацієнтів, які визначали на 4-му, 16-му та 52-му тижнях після першого введення ботулінічного токсину типу А, вказують на те, що 165 з 252 пацієнтів (65,5 %) були або дуже задоволені, або задоволені зовнішнім виглядом їхніх латеральних періорбітальних зморщок.

На 16-му тижні, через 4 тижні або після другого введення ботулінічного токсину типу А пацієнтам, рандомізованим до лікування цим лікарським засобом, або після першого застосування цього лікарського засобу пацієнтам, рандомізованим до групи плацебо, кількість тих, хто був задоволений або дуже задоволений лікуванням, становила 233 з 262 (89,0 %). На 52-му тижні, коли суб'єкти могли отримати до п'яти циклів лікування ботулінічним токсином типу А (причому один з них був на 48-му тижні), частка дуже задоволених пацієнтів становила 255 з 288 (84,7 %).

У жодного пацієнта не виявлено нейтралізуючих антитіл після повторних циклів лікування ботулінічним токсином типу А впродовж 1 року.

Гіпергідроз пахвових западин

Ефективність та безпеку препарату Диспорт® для лікування гіпергідрозу пахвових западин оцінювали у багатоцентровому рандомізованому подвійно сліпому клінічному дослідженні за участю 152 дорослих з гіпергідрозом пахвових западин, симптоми якого тривали понад рік; стандартна терапія для цих пацієнтів виявилася неефективною. Пацієнтам в одну пахвову западину вводили 200 ОД препарату Диспорт®, а в іншу – плацебо. Через 2 тижні пацієнти отримали 100 ОД препарату Диспорт® у пахвову западину, в яку раніше вводили плацебо. У первинній кінцевій точці, тобто через два тижні після лікування препаратом Диспорт®, ефективність вимірювали як РСФ (функція пропорційної зміни пітливості за гравіметричним аналізом, мг/хв) відносно вихідного рівня. Результати представлено у таблиці 8.

Таблиця 8

РСФ пітливості через 2 тижні після ін'єкції	Диспорт® 200 ОД (N = 152)	Диспорт® 100 ОД (N = 151)	Плацебо (N = 152)
Середнє зменшення (SD)	-0,814 (0,239)*	-0,769 (0,257)	-0,051 (0,546)
% зменшення	81,4	76,9	5,1
Медіана зменшення	-0,900	-0,845	-0,1 10
[діапазон значень]	[-1,000; 0,545]	[-1,000; 0,835]	[-0,917; 3,079]

РСФ – функція пропорційної зміни; SD – стандартне відхилення; ОД – одиниць; vs – порівняно з.

* Двобічний t-критерій Диспорт® 200 ОД vs плацебо: $p < 0,0001$.

Двобічний t-критерій Диспорт® 200 ОД vs Диспорт® 100 ОД: $p = 0,0416$.

У цьому самому дослідженні показник абсолютної пітливості було визначено як другорядну кінцеву точку: при застосуванні препарату Диспорт® в дозі 200 ОД показник абсолютної пітливості знизився з 165 ± 112 мг/хв до 24 ± 27 мг/хв через 2 тижні після ін'єкції, а 86,2 %

пацієнтів досягли показника абсолютної пітливості на рівні менше 50 мг/хв. При застосуванні препарату Диспорт® в дозі 100 ОД показник абсолютної пітливості знизився зі 143 ± 111 мг/хв до 31 ± 48 мг/хв через 2 тижні після ін'єкції, а 83,4 % пацієнтів досягли показника абсолютної пітливості на рівні менше 50 мг/хв. У групі плацебо показник абсолютної пітливості знизився зі 173 ± 131 мг/хв до 143 ± 111 мг/хв через 2 тижні після ін'єкції, при цьому показник абсолютної пітливості на рівні менше 50 мг/хв спостерігали у 3,9 % пацієнтів.

Ефективність спостерігалася у період до 48 тижнів. При подальших ін'єкціях під час додаткового відкритого дослідження відзначалося аналогічне зниження потовиділення, хоча деякі дані свідчать, що при наступних курсах лікування ефект може тривати довше.

Фармакокінетика.

Дослідження фармакокінетики ботулінічного токсину на тваринах проблематичне у зв'язку з його високою токсичністю, низькими дозами, що застосовуються, великою молекулярною масою сполуки і труднощами в нанесенні радіоактивної мітки, щоб викликати достатню питому активність токсину. Дослідження з використанням токсину з радіоактивною міткою I¹²⁵ виявили, що зв'язування з рецептором є специфічним і насичуваним, а висока щільність рецепторів токсину сприяє підвищенню токсичності. Вивчення дози і часу затримки реакції у дослідженні на тваринах показало, що при застосуванні низьких доз час затримки реакції становив 2-3 дні, а пік ефекту спостерігали через 5-6 днів після ін'єкції. Тривалість дії, що визначалась змінами фокусу очей і м'язовим паралічем, коливалась між 2 тижнями і 8 місяцями. Аналогічні результати, пов'язані з процесом зв'язування, інтерналізації і змінами в нервово-м'язовому синапсі, спостерігаються у людей.

Клінічні характеристики.

Показання.

Диспорт® призначений для симптоматичного лікування фокальної спастичності:

- верхніх кінцівок у дорослих;
- нижніх кінцівок у дорослих з ураженням гомілковостопного суглоба після перенесеного інсульту або травматичного ушкодження головного мозку;
- динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від 2 років з церебральним паралічем, терапію проводять в спеціалізованих лікувальних закладах;
- верхніх кінцівок у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років.

Диспорт® призначений для симптоматичного лікування у дорослих:

- спастичної кривоший;
- блефароспазму;

- геміфаціального спазму;

- первинного гіпергідрозу пахвових западин тяжкого ступеня, який не відповідає на застосування топічних антиперспірантних та антигідротичних засобів.

Диспорт® призначений для тимчасового покращення помірної або вираженої форми:

- глабелярних зморшок (вертикальних зморшок між бровами) при максимальному насупленні та/або

- латеральних періорбітальних зморшок («гусячі лапки») при максимальній посмішці

у дорослих віком до 65 років, коли різка вираженість цих зморшок чинить сильний психологічний вплив на пацієнта.

Протипоказання.

Диспорт® протипоказаний:

- у разі відомої гіперчутливості до діючої речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу;

- за наявності інфекції у місцях введення лікарського засобу;

- за наявності тяжкої міастенії, синдрому Ламберта – Ітона або бічного аміотрофічного склерозу.

Особливі заходи безпеки.

Особливі застережні заходи при зберіганні

Лікарський засіб необхідно зберігати при температурі від 2 до 8 °C у медичному закладі, де проводяться ін'єкції. Лікарський засіб не повинен зберігатися у пацієнта.

Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом та відходами

Одразу ж після проведення ін'єкції всі залишки лікарського засобу Диспорт®, що можуть знаходитися у флаконі або шприці, слід інактивувати розведеним розчином натрію гіпохлориту (що містить 1 % активного хлору).

Пролитий Диспорт® необхідно зібрати за допомогою адсорбуючої серветки, змоченої розведеним розчином натрію гіпохлориту.

Будь-які рештки невикористаного лікарського засобу або допоміжні матеріали, що знаходились в контакті з лікарським засобом, потрібно утилізувати відповідно до стандартів лікарняної практики.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дія ботулінічного токсину може посилюватися при застосуванні одночасно з лікарськими засобами, що прямо чи опосередковано впливають на нервово-м'язову функцію (такими як аміноглікозиди, курареподібні недеполяризуючі інгібітори, міорелаксанти). Такі лікарські засоби слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікування ботулінічним токсином, через потенційний ризик виникнення небажаних ефектів.

Особливості застосування.

Повідомлялося про побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»), спричинені поширенням дії токсину далі від місця введення, що у деяких випадках викликали дисфагію, пневмонію та/або значне виснаження, що дуже рідко призводило до смерті. У пацієнтів, які отримують терапевтичні дози лікарського засобу, може виникнути виражена слабкість м'язів. Ризик виникнення таких побічних реакцій може бути знижений за рахунок застосування мінімальної ефективної дози та за умови неперевикнення максимальних рекомендованих доз.

Диспорт® слід застосовувати з обережністю та під ретельним медичним наглядом пацієнтам із субклінічними та клінічними проявами порушення нервово-м'язової передачі (наприклад з тяжкою міастенією). Такі пацієнти можуть мати підвищену чутливість до лікарських засобів типу Диспорт®, що можуть викликати виражену м'язову слабкість при введенні в терапевтичних дозах. Пацієнти з супутніми неврологічними порушеннями належать до групи підвищеного ризику виникнення цієї побічної реакції.

Дорослих пацієнтів, особливо літніх людей, зі спастичністю нижніх кінцівок слід лікувати ботулінічним токсином типу А з особливою обережністю, оскільки існує підвищений ризик падіння. У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів зі спастичністю нижніх кінцівок у 6,3 % пацієнтів спостерігалися випадки падіння при застосуванні препарату Диспорт® в порівнянні з 3,7 % пацієнтів групи плацебо.

Повідомлялося про сухість очей при застосування ботулінічного токсину типу А для лікування глабелярних зморшок, латеральних періорбітальних зморшок, блефароспазму та геміфаціального спазму (див. розділ «Побічні реакції»). При застосуванні ботулінічних токсинів, у тому числі ботулінічного токсину типу А, можливе зниження слюзовиділення, зменшення моргання та пошкодження рогівки.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки після лікування ботулінічним токсином типу А або В, деколи у зв'язку з дисфагією, пневмопатією (включаючи задишку, дихальну недостатність, зупинку дихання тощо) та/або значною астеною у пацієнтів. Ризик цих побічних реакцій підвищений у пацієнтів з розладами, які призводять до порушень нервово-м'язової передачі, труднощів при ковтанні або диханні. Застосовувати цей лікарський засіб таким пацієнтам слід під наглядом спеціаліста і лише у разі, коли очікувана користь від лікування перевищує ризик.

Пацієнтів, у яких раніше виникали труднощі при ковтанні та диханні, слід лікувати препаратом Диспорт® з особливою обережністю, оскільки порушення ковтання чи

дихання можуть ускладнюватися за рахунок поширення дії токсину на відповідні м'язи. Рідко виникала аспірація, що є ризиком при лікуванні пацієнтів з хронічними порушеннями функціонування органів дихання.

Не можна перевищувати рекомендовані дози і частоту застосування препарату Диспорт® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтів та їхніх опікунів потрібно попередити про необхідність негайного звернення по медичну допомогу у разі виникнення труднощів при ковтанні, порушень мовлення або функціонування органів дихання.

Ботулінічний токсин типу А не слід застосовувати пацієнтам, у яких розвинулася стійка контрактура.

Як і у разі внутрішньом'язових ін'єкцій, пацієнтам із подовженим часом кровотечі, інфекцією чи запаленням у пропонованому місці ін'єкції ботулінічний токсин типу А слід застосовувати лише за умови нагальної потреби.

Слід бути обережними при застосуванні ботулінічного токсину типу А, якщо цільовий м'яз демонструє надмірну слабкість або атрофію.

Диспорт® з одного флакона слід застосовувати для лікування лише одного пацієнта під час однієї процедури. Особливих запобіжних заходів слід вживати при приготуванні та введенні лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), при інактивації та утилізації невикористаного приготованого розчину (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Повідомлялося про рідкісні випадки утворення антитіл до препарату Диспорт® у пацієнтів, що отримували лікування цим лікарським засобом. Клінічно наявність нейтралізуючих антитіл можна підозрювати при значному погіршенні стану в результаті лікування та/або за потреби постійного збільшення доз.

При лікуванні глабелярних зморшок важливо дослідити анатомію обличчя пацієнта перед застосуванням лікарського засобу. Необхідно звернути увагу на асиметрію обличчя, птоз, надмірний дерматохалазис, рубцювання та будь-які зміни внаслідок попередніх хірургічних втручань.

Ін'єкції пацієнтам, у яких раніше спостерігалися алергічні реакції на лікарські засоби, що містять ботулінічний токсин типу А, слід робити лише після ретельного розгляду цього питання. Слід зважити ризик виникнення алергічної реакції порівняно з користю від лікування.

Педіатричні пацієнти

Дітям зі спастичністю, пов'язаною з церебральним паралічем, Диспорт® можна застосовувати лише з 2 років. У постмаркетингових звітах дуже рідко повідомлялось про можливе поширення дії токсину у педіатричних пацієнтів, які мали супутні захворювання, переважно у пацієнтів з церебральним паралічем. Зазвичай в таких випадках застосовували дозу, що перевищувала рекомендовану (див. розділ «Побічні

реакції»). Були отримані рідкі спонтанні повідомлення про летальні випадки, інколи пов'язані із виникненням аспіраційної пневмонії у дітей з тяжкою формою церебрального паралічу, після застосування ботулінічного токсину, включаючи застосування не за показаннями (наприклад, в ділянку шиї). З особливою обережністю слід застосовувати препарат при лікуванні дітей з тяжкими формами неврологічних порушень, з дисфагією, а також дітей, які нещодавно хворіли на аспіраційну пневмонію або мали захворювання легень. Лікування ослаблених пацієнтів слід проводити лише у разі, коли доведено, що переваги від лікування перевищують ризики.

Відстеження

З метою покращення відстеження лікарських засобів слід чітко записувати назву та номер серії препарату.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування комплексу ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність при застосуванні високих доз, що чинять токсичну дію на материнський організм.

Диспорт® можна застосовувати під час вагітності тільки у разі, якщо його користь переважає будь-який потенційний ризик для плода. Лікарський засіб слід обережно призначати вагітним жінкам.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін в грудне молоко. Виділення комплексу ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін в грудне молоко не досліджувалось на тваринах. Не рекомендовано застосувати комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Існує потенційний ризик виникнення м'язової слабкості або порушень зору, які можуть тимчасово обмежувати здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Одиниці препарату Диспорт® є специфічними саме для цього лікарського засобу та не

можуть порівнюватися з одиницями інших лікарських засобів, що містять ботулінічний токсин.

Підготовка до введення. Лікування препаратом Диспорт® можуть проводити лише спеціалісти, що пройшли відповідну підготовку.

Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу, утилізації див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

Відкриту центральну частину гумової пробки флакона потрібно обробити спиртом безпосередньо перед проколом. Слід використовувати стерильну голку розміром 23 або 25.

Кожен флакон призначений лише для одноразового використання.

Для кожного показання для застосування необхідні концентрації є специфічними (таблиці 9, 10).

Таблиця 9

Отримана концентрація (ОД/мл)	Об'єм розчинника* (мл) на флакон, що містить 300 ОД
500	0,6 мл
200	1,5 мл
100	3 мл

* 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій (без консервантів).

Таблиця 10

Отримана концентрація (ОД/мл)	Об'єм розчинника* (мл) на флакон, що містить 500 ОД
500	1 мл
200	2,5 мл
100	5 мл

* 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій (без консервантів).

При спастичності, пов'язаній із церебральним паралічем у дітей, дозування визначають в ОД на кг маси тіла, тому для отримання об'єму, необхідного для ін'єкції, може бути потрібне подальше розведення розчину.

Фокальна спастичність у дорослих

Верхні кінцівки

Дозування

Дозування впродовж початкового та подальших сеансів лікування має бути адаптовано для конкретного пацієнта з урахуванням розміру, кількості та розташування залучених м'язів, ступеня тяжкості спастичності, наявності місцевої м'язової слабкості, реакції пацієнта на попереднє лікування та/або побічних реакцій при застосуванні препарату Диспорт® в анамнезі. Під час клінічних досліджень дози 500 ОД і 1000 ОД були розподілені поміж обраними м'язами в ході окремого сеансу лікування, як показано нижче у таблиці 11.

Загалом у кожне окреме місце ін'єкції слід вводити не більш ніж 1 мл лікарського засобу.

Загальна доза не повинна перевищувати 1000 ОД в ході окремого сеансу лікування.

Таблиця 11

М'язи, в які здійснюється ін'єкція	Рекомендована доза препарату Диспорт®
<i>Flexor carpi radialis (FCR)</i>	100-200 ОД
<i>Flexor carpi ulnaris (FCU)</i>	100-200 ОД
<i>Flexor digitorum profundus (FDP)</i>	100-200 ОД
<i>Flexor digitorum superficialis (FDS)</i>	100-200 ОД
<i>Flexor Pollicis Longus</i>	100-200 ОД
<i>Adductor Pollicis</i>	25-50 ОД
<i>Brachialis</i>	200-400 ОД
<i>Brachioradialis</i>	100-200 ОД
<i>Biceps brachii (BB)</i>	200-400 ОД
<i>Pronator Teres</i>	100-200 ОД
<i>Triceps Brachii (довга голівка)</i>	150-300 ОД
<i>Pectoralis Major</i>	150-300 ОД
<i>Subscapularis</i>	150-300 ОД
<i>Latissimus Dorsi</i>	150-300 ОД

Незважаючи на те, що безпосереднє місце ін'єкції може бути визначене за допомогою пальпації, для визначення місць ін'єкції рекомендується застосування методів для скерування ін'єкції, наприклад електроміографії, електростимуляції або ультразвуку.

Клінічне покращення може очікуватися через тиждень після ін'єкції та тривати до 20 тижнів. Ін'єкції можна повторювати приблизно 1 раз на 12-16 тижнів або за потреби для підтримання ефекту, але не частіше ніж 1 раз на 12 тижнів. Ступінь і картина м'язової спастичності на момент повторної ін'єкції можуть потребувати зміни дози лікарського засобу Диспорт® та м'язів, у які здійснюється ін'єкція.

Спастичність нижніх кінцівок з ураженням гомілковостопного суглоба

Дозування

Під час клінічних досліджень дози від 1000 ОД до 1500 ОД розподілялися між окремими м'язами (таблиця 12).

Точне дозування і кількість місць для ін'єкцій слід підбирати для кожного пацієнта індивідуально, залежно від розміру, кількості і розташування залучених у патологічний процес м'язів, тяжкості спастичності і наявності слабкості у м'язі та реакції пацієнта на попереднє лікування. Однак загальна доза не повинна перевищувати 1500 ОД.

Загалом у кожне окреме місце ін'єкції слід вводити не більш ніж 1 мл розчину.

Таблиця 12

М'язи	Рекомендована доза Диспорт® (ОД)	Кількість місць для ін'єкцій в одному м'язі
Первинний цільовий м'яз		
<i>Soleus</i>	300-550 ОД	2-4
<i>Gastrocnemius:</i>		
Медіальна голівка	100-450 ОД	1-3
Латеральна голівка	100-450 ОД	1-3
Дистальні м'язи		
<i>Tibialis posterior</i>	100-250 ОД	1-3
<i>Flexor digitorum longus</i>	50-200 ОД	1-2
<i>Flexor digitorum brevis</i>	50-200 ОД	1-2
<i>Flexor hallucis longus</i>	50-200 ОД	1-2
<i>Flexor hallucis brevis</i>	50-100 ОД	1-2

Під час повторної ін'єкції може виникнути необхідність змінити дозу препарату Диспорт® залежно від ступеня та картини спастичності м'язів, що підлягають ін'єкції.

Незважаючи на те, що безпосереднє місце ін'єкції можна визначити за допомогою пальпації, для визначення місць ін'єкції рекомендується застосування методів для скерування ін'єкції, наприклад електроміографії, електростимуляції або ультразвуку.

Повторне лікування препаратом Диспорт®, як правило, можна проводити не частіше ніж через кожні 12-16 тижнів або за потреби, з огляду на повернення клінічних симптомів, але не раніше ніж через 12 тижнів після попередньої ін'єкції.

Верхні та нижні кінцівки

У разі необхідності лікування верхньої та нижньої кінцівок протягом одного сеансу терапії дозу лікарського засобу Диспорт®, що вводиться в кожну кінцівку, потрібно визначати для кожного пацієнта індивідуально, однак загальна доза не повинна перевищувати 1500 ОД.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років). Клінічний досвід не виявив відмінностей у реакції пацієнтів літнього віку та дорослих пацієнтів молодшого віку. Однак слід здійснювати нагляд за пацієнтами літнього віку для оцінювання їхньої переносимості препарату Диспорт® з огляду на більшу частоту супутніх захворювань і лікування іншими лікарськими засобами.

Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування фокальної спастичності верхніх та нижніх кінцівок у дорослих Диспорт® відновлюють за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду для отримання розчину, що містить 100 ОД на 1 мл, 200 ОД на 1 мл або 500 ОД на 1 мл цього препарату (див. таблиці 9, 10). Диспорт® вводять шляхом внутрішньом'язової ін'єкції у м'язи, зазначені вище.

Фокальна спастичність у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років

Максимальні загальні дози препарату Диспорт® на сеанс лікування та мінімальні проміжки часу до повторного сеансу зазначено в таблиці 13.

Таблиця 13

Кінцівка	Максимальна загальна доза препарату Диспорт® на сеанс лікування	Мінімальний проміжок часу до повторного сеансу
Одна нижня кінцівка Обидві нижні кінцівки	15 ОД/кг або 1000 ОД* 30 ОД/кг або 1000 ОД*	Не менше 12 тижнів
Одна верхня кінцівка Обидві верхні кінцівки	16 ОД/кг або 640 ОД* 21 ОД/кг або 840 ОД*	Не менше 16 тижнів
Верхні та нижні кінцівки одночасно	30 ОД/кг або 1000 ОД*	Не менше 12 - 16 тижнів

* Залежно від того, яка з доз є меншою.

Детальну інформацію щодо дозування та способу застосування при показанні див. нижче.

Динамічна еквінусна деформація стопи, спричинена фокальною спастичністю внаслідок церебрального паралічу, у дітей віком від двох років

Дозування

Дозування впродовж початкового та подальших сеансів лікування має бути адаптовано для конкретної особи з урахуванням розміру, кількості та розташування залучених м'язів, ступеня тяжкості спастичності, наявності місцевої м'язової слабкості, реакції пацієнта на попереднє лікування та/або побічних реакцій при застосуванні ботулінічних токсинів в анамнезі. На початку лікування доцільно застосовувати нижчу стартову дозу.

Максимальна загальна доза препарату Диспорт®, застосована протягом сеансу лікування, не повинна перевищувати 15 ОД/кг при введенні в одну нижню кінцівку або 30 ОД/кг при введенні

в обидві нижні кінцівки. Крім того, загальна доза препарату Диспорт® протягом одного сеансу лікування не повинна перевищувати 1000 ОД або 30 ОД/кг залежно від того, яка з цих величин є меншою. Загальну дозу, що вводять, слід розділити між ураженими спастичними м'язами нижньої(-их) кінцівки(-ок). Якщо це можливо, дозу, яку вводять в один м'яз, слід розподілити між кількома точками введення.

Загалом у кожне окреме місце ін'єкції потрібно вводити не більш ніж 0,5 мл лікарського засобу Диспорт®. Рекомендовані дози наведено у таблиці 14.

Таблиця 14

М'язи	Рекомендована доза препарату Диспорт® при введенні в один м'яз однієї ноги (ОД/кг маси тіла)	Кількість місць для ін'єкцій в один м'яз
<i>Gastrocnemius</i>	Від 5 до 15 ОД/кг	До 4
<i>Soleus</i>	Від 4 до 6 ОД/кг	До 2
<i>Tibialis posterior</i>	Від 3 до 5 ОД/кг	До 2
Загальна доза	До 15 ОД/кг в одну нижню кінцівку або 30 ОД/кг*, якщо вводять в обидві нижні кінцівки, але не більше 1000 ОД. Примітка. Для одночасного лікування верхніх і нижніх кінцівок загальна доза не повинна перевищувати 30 ОД/кг або 1000 ОД*.	

* Залежно від того, яка з доз є меншою.

Незважаючи на те, що безпосереднє місце ін'єкції може бути визначене за допомогою пальпації, для визначення місць ін'єкції рекомендується застосування методів для скерування ін'єкції, наприклад електроміографії, електростимуляції або ультразвуку.

Повторне лікування препаратом Диспорт® слід призначати у разі зменшення ефекту попередньої ін'єкції, але не частіше ніж 1 раз на 12 тижнів. У клінічному дослідженні більшість пацієнтів отримували повторний курс лікування через 16–22 тижні, проте у деяких пацієнтів тривалість відповіді була довшою – 28 тижнів. Залежно від ступеня та картини м'язової спастичності на момент повторної ін'єкції може бути потрібна зміна дози препарату Диспорт® та м'язів, в які здійснюється ін'єкція.

Клінічного поліпшення можна очікувати протягом 2 тижнів після ін'єкції.

Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування спастичності у дітей з церебральним паралічем Диспорт® відновлюють за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду для отримання розчину для внутрішньом'язового введення, як описано вище (див. також таблиці 9, 10).

Фокальна спастичність верхніх кінцівок у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років

Дозування

Дозування впродовж початкового та подальших циклів лікування має бути адаптовано для конкретного пацієнта з урахуванням розміру, кількості та розташування залучених м'язів, ступеня тяжкості спастичності, наявності місцевої м'язової слабкості, реакції пацієнта на попереднє лікування та/або побічних реакцій при застосуванні лікарського засобу Диспорт® в анамнезі. Починати лікування доцільно з нижчої стартової дози.

Максимальна загальна доза препарату Диспорт® протягом сеансу лікування не повинна перевищувати 16 ОД/кг або 640 ОД загалом при введенні в одну верхню кінцівку, залежно від того, яка з цих доз є меншою. При двосторонньому введенні протягом сеансу лікування максимальна загальна доза не повинна перевищувати 21 ОД/кг або 840 ОД загалом, залежно від того, яка з цих доз є меншою. Загальна доза розподіляється між ураженими спастичними м'язами верхньої(-их) кінцівки(-ок). Загалом у кожне окреме місце ін'єкції потрібно вводити не більш ніж 0,5 мл препарату Диспорт®. Рекомендовані дози наведено у таблиці 15.

Таблиця 15

М'язи	Рекомендована доза препарату Диспорт® при введенні в один м'яз однієї руки (ОД/кг маси тіла)	Кількість місць для ін'єкцій в один м'яз
<i>Brachialis</i>	Від 3 до 6 ОД/кг	До 2
<i>Brachioradialis</i>	Від 1,5 до 3 ОД/кг	1
<i>Biceps brachii</i>	Від 3 до 6 ОД/кг	До 2
<i>Pronator teres</i>	Від 1 до 2 ОД/кг	1
<i>Pronator quadratus</i>	Від 0,5 до 1 ОД/кг	1
<i>Flexor carpi radialis</i>	Від 2 до 4 ОД/кг	До 2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	Від 1,5 до 3 ОД/кг	1
<i>Flexor digitorum profundus</i>	Від 1 до 2 ОД/кг	1
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	Від 1,5 до 3 ОД/кг	До 4
<i>Flexor pollicis brevis/</i> <i>opponens pollicis</i>	Від 0,5 до 1 ОД/кг	1
<i>Adductor pollicis</i>	Від 0,5 до 1 ОД/кг	1
<i>Pectoralis Major</i>	Від 2,5 до 5 ОД/кг	До 2
Загальна доза	До 16 ОД/кг або 640 ОД* загалом в одну руку (не більше 21 ОД/кг або 840 ОД* при введенні в обидві руки)	

Примітка. Для одночасного лікування верхніх і нижніх кінцівок загальна доза не повинна перевищувати 30 ОД/кг або 1000 ОД*.

* Залежно від того, яка з доз є меншою.

Незважаючи на те, що безпосереднє місце ін'єкції можна визначити за допомогою пальпації, для визначення точних місць рекомендується застосування методів скерування ін'єкції, наприклад електроміографії, електростимуляції або ультразвуку.

Повторне лікування препаратом Диспорт® слід призначати у разі зменшення ефекту попередньої ін'єкції, але не раніше ніж через 16 тижнів. У клінічному дослідженні більшість пацієнтів отримували повторний курс лікування через 16–28 тижнів; у деяких пацієнтів тривалість відповіді була довшою – 34 тижні або більше. Залежно від ступеня та картини

м'язової спастичності на момент повторної ін'єкції може бути потрібна зміна дози препарату Диспорт® та м'язів, в які здійснюється ін'єкція.

Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування спастичності верхніх кінцівок у дітей з церебральним паралічем Диспорт® розводять 0,9 % розчином натрію хлориду для подальшого внутрішньом'язового введення, як описано вище (див. також таблиці 9, 10).

Фокальна спастичність верхніх та нижніх кінцівок у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років

Дозування

У разі необхідності лікування одночасно верхніх та нижніх кінцівок дітям від 2 років дозу лікарського засобу Диспорт®, що вводиться в кожну кінцівку, потрібно визначати для кожного пацієнта індивідуально, відповідно до рекомендацій з дозування, наведених вище. Загальна доза протягом сеансу лікування верхніх та нижніх кінцівок одночасно не повинна перевищувати 30 ОД/кг або 1000 ОД загалом залежно від того, яка з них є меншою.

Повторний сеанс лікування у цьому випадку можливий не раніше ніж через 12-16 тижнів після попереднього. Оптимальний час обирається залежно від індивідуальних перебігу захворювання та відповіді на лікування.

-

Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування у дітей з церебральним паралічем фокальної спастичності верхніх та нижніх кінцівок одночасно приготування розчину і спосіб застосування є таким, як описано у розділах щодо фокальної спастичності верхніх кінцівок та фокальної спастичності нижніх кінцівок у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років.

-

Спастична кривошия

Дозування

Дози лікарського засобу, рекомендовані для лікування кривошиї, застосовують дорослим незалежно від віку за умови, що маса тіла пацієнтів у нормі, а м'язи ший розвинені задовільно. Дозу лікарського засобу можна зменшити у разі суттєвого зниження маси тіла пацієнта або для пацієнтів літнього віку зі зниженою масою м'язів тіла.

Початкова рекомендована доза для лікування спастичної кривошиї становить 500 ОД для одного пацієнта, яку вводять частинами у 2 чи 3 найактивніших м'язи ший.

· Для лікування ротаційної кривошиї (rotational torticollis) 500 ОД вводять таким чином: 350 ОД вводять у ремінний м'яз голови (m. splenius capitis) іпсилатерально до напрямку обертів

підборіддя/голови і 150 ОД – у груднино-ключично-соскоподібний м'яз (m. *sternocleidomastoideus*) контралатерально до напрямку обертів.

- При боковій кривошії (laterocollis) 500 ОД вводять таким чином: 350 ОД вводять іпсилатерально в ремінний м'яз голови (m. *splenius capitis*) і 150 ОД – іпсилатерально в груднино-ключично-соскоподібний м'яз (m. *sternocleidomastoideus*). У випадках, пов'язаних із підняттям плеча, іпсилатеральний трапецієподібний м'яз (m. *trapezius*) або м'яз, що підіймає лопатку (m. *levator scapulae*), можуть також потребувати лікування за наявності видимої гіпертрофії м'язів або за результатами електроміографії (ЕМГ). Якщо лікарський засіб потрібно вводити у 3 м'язи, 500 ОД розподіляються таким чином: 300 ОД вводять у ремінний м'яз голови (m. *splenius capitis*), 100 ОД – у груднино-ключично-соскоподібний м'яз (m. *sternocleidomastoideus*) і 100 ОД – у третій м'яз.
- При задній кривошії (retrocollis) доза 500 ОД розподіляється таким чином: по 250 ОД вводять у кожний ремінний м'яз голови (m. *splenius capitis*). Двосторонні ін'єкції в ремінні м'язи можуть підвищити ризик виникнення слабкості м'язів ший.
- Лікування інших форм кривошії безпосередньо пов'язане зі знаннями спеціаліста і даними ЕМГ, що допомагають виявити і лікувати найактивніші м'язи. ЕМГ слід використовувати для діагностики всіх складних форм кривошії, у разі повторних введень після невдалих ін'єкцій у неускладнених випадках і у разі введення лікарського засобу у глибокі м'язи чи пацієнтам з надмірною масою тіла, шийні м'язи яких не виявляються при пальпації.

При наступних введеннях дози лікарського засобу можна відкорегувати залежно від клінічного ефекту та з урахуванням побічної дії.

Рекомендовано застосовувати дози в межах від 250 ОД до 1000 ОД, хоча вищі дози можуть підвищити кількість побічних реакцій, зокрема спричинити появу дисфагії.

Максимальна доза не повинна перевищувати 1000 ОД.

Поява клінічного ефекту при лікуванні кривошії очікується впродовж 1 тижня після ін'єкції. Ін'єкції можна повторювати приблизно 1 раз на 16 тижнів або за потреби для підтримання ефекту, але не частіше ніж 1 раз на 12 тижнів.

Діти. Безпека й ефективність застосування препарату Диспорт® дітям для лікування спастичної кривошії продемонстровані не були.

Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування спастичної кривошії у флакон, що містить Диспорт®, вводять 0,9 % розчину натрію хлориду для того, щоб отримати розчин з концентрацією 500 ОД лікарського засобу в 1 мл (див. таблиці 9, 10).

Диспорт® вводять внутрішньом'язово за схемою, наведеною вище.

Блефароспазм і геміфаціальний спазм

Дозування

У ході клінічного дослідження щодо визначення оптимальної дози препарату Диспорт® для лікування доброякісного есенціального блефароспазму встановлено значну ефективність дози 40 ОД на кожне око. При застосуванні доз 80 ОД і 120 ОД на око ефект був більш тривалим. Проте частота місцевих побічних реакцій, зокрема птозу, була залежною від дози. Для лікування блефароспазму і геміфаціального спазму максимальна доза не повинна перевищувати 120 ОД на кожне око.

Ін'єкцію 10 ОД (0,05 мл) медіально та 10 ОД (0,05 мл) латерально слід робити у з'єднання між пресептальною та орбітальною частинами у верхні (3 і 4) і нижні точки (5 і 6) кругових м'язів кожного ока (див. рис. 1). Для зниження ризику птозу слід уникати ін'єкцій поряд з м'язом, що підіймає верхню повіку (*m. levator palpebrae superioris*).

Рис. 1

Для ін'єкцій у верхню повіку голку слід спрямовувати убік від центру, щоб уникнути потрапляння в м'яз, що підіймає повіку. На рис. 1 показано місця для ін'єкцій. Полегшення симптомів слід очікувати впродовж 2–4 днів, максимальний ефект – впродовж 2 тижнів. Ін'єкції слід повторювати приблизно 1 раз на 12 тижнів або за потреби для запобігання повторному виникненню симптомів, але не раніше ніж через 12 тижнів.

При повторному застосуванні лікарського засобу, якщо ефект початкового лікування незначний, дозу на кожне око слід підвищити до 60 ОД: по 10 ОД (0,05 мл) медіально і по 20 ОД (0,1 мл) латерально – або до 80 ОД: по 20 ОД (0,1 мл) медіально і по 20 ОД (0,1 мл) латерально – або до 120 ОД: по 20 ОД (0,1 мл) медіально і по 40 ОД (0,2 мл) латерально зверху і знизу кожного ока за схемою, описаною вище. Можна також проводити додаткові ін'єкції у лобний м'яз над бровою (1 і 2, рис. 1), якщо спазми в цих місцях викликають погіршення зору.

При однобічному блефароспазмі ін'єкції повинні обмежуватись ділянкою ураженого ока. Пацієнтів з геміфаціальним спазмом слід лікувати у такий самий спосіб, що і пацієнтів з однобічним блефароспазмом. Рекомендовані дози застосовують дорослим незалежно від віку, включаючи літніх пацієнтів.

Діти. Безпека й ефективність застосування препарату Диспорт® дітям для лікування блефароспазму і геміфаціального спазму продемонстровані не були.

Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування блефароспазму і геміфаціального спазму у флакон, що містить Диспорт®, вводять 0,9 % розчину натрію хлориду для того, щоб отримати розчин з концентрацією 200 ОД лікарського засобу в 1 мл (див. таблиці 9, 10).

Диспорт® вводять підшкірно медіально і латерально у з'єднання між пресептальною та орбітальною частинами у верхні і нижні точки кругових м'язів очей, як описано вище.

Гіпергідроз пахвових западин

Дозування

Рекомендована початкова доза становить 100 ОД на кожную пахвову западину. Якщо бажаного ефекту не було досягнуто, доза подальших ін'єкцій може становити до 200 ОД на пахвову западину. Максимальна доза не повинна перевищувати 200 ОД на одну пахвову западину.

Місце ін'єкції визначають заздалегідь за допомогою йодо-крохмального тесту. Обидві пахвові западини слід очистити та продезінфікувати. Потім проводять внутрішньошкірні ін'єкції в десять точок по 10 ОД у кожную, тобто 100 ОД у кожную пахвову западину. Максимальний ефект спостерігається на 2-му тижні після ін'єкції. Зазвичай рекомендована доза забезпечує адекватне пригнічення потовиділення, яке триває приблизно 48 тижнів. Час наступного введення лікарського засобу визначають для кожного пацієнта індивідуально, згідно з клінічною необхідністю. Інтервал між ін'єкціями має становити щонайменше 12 тижнів. Деякі дані свідчать про наявність кумулятивного ефекту багатократних доз, отже, часові рамки застосування лікарського засобу слід визначати на індивідуальній основі.

Діти. Безпека й ефективність застосування лікарського засобу Диспорт® дітям для лікування гіпергідрозу пахвових западин продемонстровані не були.

Приготування розчину і спосіб застосування

Для лікування гіпергідрозу пахвових западин у флакон, що містить Диспорт®, вводять 0,9 % розчин натрію хлориду для того, щоб отримати розчин з концентрацією 200 ОД препарату Диспорт® у 1 мл (див. таблицю 9, 10). Для лікування гіпергідрозу пахвових западин Диспорт® вводять внутрішньошкірно, як описано вище.

Помірні та виражені глабелярні зморшки та/або латеральні періорбітальні зморшки

Дозування

Інтервал між введенням лікарського засобу залежить від індивідуальної реакції пацієнта на повторне введення. Повторні ін'єкції ботулінічного токсину типу А не слід проводити частіше ніж кожні 3 місяці.

Очистіть шкіру від будь-якого макіяжу і продезінфікуйте шкіру місцевим антисептиком.

Внутрішньом'язові ін'єкції слід робити, використовуючи стерильну голку розміром 29 або 30.

Рекомендовані точки ін'єкції при глабелярних і латеральних періорбітальних зморшках

показано на рис. 2.

Рис. 2

Точки ін'єкції при глабелярних зморшках

Точки ін'єкції при латеральних періорбітальних зморшках

Глабелярні зморшки

Рекомендована доза становить 50 ОД (0,25 мл приготованого розчину) ботулінічного токсину типу А, яку розподіляють між 5 місцями ін'єкції; по 10 ОД (0,05 мл приготованого розчину) вводять внутрішньом'язово під прямим кутом до шкіри в кожне з 5 місць: 2 ін'єкції у кожен м'яз, що зморщує брову (*m. corrugator*) та одну – у м'яз гордіїв (*m. procerus*) поруч із носолобним кутом, як показано на рис. 2.

Анатомічні орієнтири легше визначити при огляді і пальпації, якщо пацієнт максимально насупить брови. Перед ін'єкцією притисніть великим або вказівним пальцем точку під валиком очної ямки, щоб запобігти крововиливу в цій ділянці.

Голку під час ін'єкції слід спрямовувати вгору і медіально. Для запобігання птозу слід уникати ін'єкцій поруч з м'язом, що підіймає верхню повіку, особливо в пацієнтів зі складнішими випадками бровно-депресорних синдромів (*m. depressor supercillii*). Ін'єкції в м'яз, що насуплює брову (*m. corrugator supercillii*), слід робити в центральну частину м'яза, принаймні на 1 см вище валика очної ямки.

Клінічні дослідження продемонстрували, що ефект від лікування триває до 4 місяців після ін'єкції. В деяких пацієнтів ефект спостерігався до 5 місяців (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Латеральні періорбітальні зморшки

Рекомендована доза становить 30 ОД (60 ОД при введенні з обох боків, 0,30 мл відновленого розчину) ботулінічного токсину типу А і вводиться внутрішньом'язово в кожну з 3 точок: по 10 ОД (0,05 мл відновленого розчину).

Голку під час ін'єкції слід спрямовувати під кутом 20–30° до поверхні шкіри. Всі ін'єкції слід робити в зовнішню частину кругового м'яза ока (*m. orbicularis oculi*) і досить далеко від кісткового краю очної ямки (приблизно 1–2 см), як показано на рис. 2.

Анатомічні орієнтири легше визначити при огляді і пальпації, якщо пацієнт максимально посміхнеться. Для запобігання виникненню асиметричної посмішки слід уникати ін'єкцій в великий і малий виличні м'язи (*m. zygomaticus major* та *m. zygomaticus minor*).

Загальна інформація

Якщо лікування виявилось неефективним або якщо ефект слабшав при повторних ін'єкціях, слід застосувати альтернативні способи лікування. За відсутності ефекту після першого введення лікарського засобу можна вжити таких заходів:

- аналіз причин неефективності, наприклад ін'єкції не в ті м'язи, неправильна техніка ін'єкції, утворення антитіл, що нейтралізують токсини;
- перегляд необхідності лікування ботулінічним токсином типу А.

Клінічні дослідження виявили, що ефект від лікування глабелярних зморшок триває до 24 місяців після ін'єкції та до 8 повторюваних циклів лікування, а при латеральних періорбітальних зморшках – до 12 місяців і до 5 повторюваних циклів лікування.

Діти. Безпека й ефективність застосування ботулінічного токсину типу А для лікування помірних та виражених глабелярних зморшок або латеральних періорбітальних зморшок у осіб віком до 18 років продемонстровані не були.

Спосіб застосування

Для лікування помірних і виражених глабелярних і латеральних періорбітальних зморшок Диспорт® відновлюють за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду для отримання розчину, що містить 200 ОД ботулінічного токсину типу А в 1 мл (див. таблицю 9, 10).

Диспорт® вводять шляхом внутрішньом'язової ін'єкції, як описано вище.

Діти.

Інформацію про застосування лікарського засобу Диспорт® дітям зазначено у розділі «Спосіб застосування та дози» відповідно для кожного показання, а також у розділі «Особливості застосування».

Диспорт® призначений для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років і динамічної еквінусної деформації стопи, спричиненої фокальною спастичністю, у дітей віком від 2 років з церебральним паралічем (виключно в спеціалізованих лікувальних закладах з персоналом, що пройшов відповідну підготовку).

Передозування.

Застосування великих доз лікарського засобу може викликати дистантний і глибокий нервово-м'язовий параліч. Передозування може призвести до підвищення ризику потрапляння нейротоксину у системний кровообіг, що може спричинити ускладнення, пов'язані з проявами перорального отруєння ботулінічним токсином (наприклад дисфагію і дисфонію). У разі виникнення паралічу дихальних м'язів необхідно провести

штучну вентиляцію легенів. Рекомендована загальна підтримуюча терапія. У разі передозування пацієнта слід перевірити на ознаки надмірної м'язової слабкості або паралічу м'язів. За необхідності слід розпочати симптоматичне лікування.

Симптоми передозування можуть виявитися не одразу після ін'єкції. У разі випадкової ін'єкції або прийому всередину пацієнта необхідно на декілька тижнів залишити під наглядом лікаря у зв'язку з можливою появою симптомів надмірної м'язової слабкості або паралічу м'язів.

Побічні реакції.

Повідомлялося про побічні реакції, спричинені поширенням дії токсину далі від місця введення (підвищена м'язова слабкість, дисфагія, аспірація/ аспіраційна пневмонія, м'язово-скелетний біль, м'язово-скелетна ригідність, в дуже рідкісних випадках – летальний наслідок (див. розділ «Особливості застосування»)). Також повідомлялося про реакції гіперчутливості у післяреєстраційний період.

Частота виникнення побічних реакцій під час плацебо-контрольованих досліджень при однократному застосуванні препарату встановлена за такими критеріями: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10\,000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома.

У пацієнтів, що проходили лікування за різними показаннями, включаючи блефароспазм, геміфаціальний спазм, кривошию і спастичність внаслідок церебрального паралічу або інсульту/ травматичного ушкодження головного мозку, гіпергідроз пахвових западин, спостерігались нижчезазначені небажані реакції (див. таблицю 16).

Таблиця 16

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
З боку нервової системи	Рідко	Невралгічна аміотрофія
З боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасто	Свербіж
	Рідко	Висип на шкірі
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часто	Астенія, втома, грипоподібне захворювання, реакції в місці введення (біль, утворення синців, свербіж, набряк)

Частота специфічних побічних реакцій за кожним показанням

Зареєстровано побічні реакції, пов'язані з індивідуальними показаннями (див. таблиці 17-26).

Фокальна спастичність верхніх кінцівок у дорослих

Таблиця 17

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
З боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто	Дисфагія*
З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Часто	М'язова слабкість, скелетно-м'язовий біль, біль у кінцівках

* Частоту виникнення дисфагії визначали на підставі об'єднаних даних відкритих досліджень. Дисфагія не спостерігалася під час подвійно сліпих досліджень застосування препарату для лікування спастичності верхніх кінцівок у дорослих.

Фокальна спастичність нижніх кінцівок у дорослих

Таблиця 18

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Дисфагія
З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Часто	М'язова слабкість, міалгія
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часто	Астенія, втома, грипоподібне захворювання, реакції в місці введення (біль, утворення синців, висип, свербіж)
Травми, отруєння та ускладнення, викликані проведенням процедур	Часто	Падіння

Динамічна еквінусна деформація стопи, спричинена фокальною спастичністю внаслідок церебрального паралічу, у дітей віком від 2 років

Таблиця 19

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Часто	Міалгія, м'язова слабкість
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Нетримання сечі
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часто	Грипоподібне захворювання, реакції в місці введення (біль, почервоніння, утворення синців тощо), порушення ходи, втома
	Нечасто	Астенія
Травми, отруєння та ускладнення, викликані проведенням процедур	Часто	Падіння

Фокальна спастичність верхніх кінцівок у дітей з церебральним паралічем віком від 2 років

Таблиця 20

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція на препарат
З боку скелетно-м'язової і сполучної тканин	Часто	Слабкість м'язів, біль у кінцівці
	Нечасто	Міалгія
Загальні розлади і порушення в місці введення препарату	Часто	Грипоподібний синдром, астения, втома, утворення синців у місці ін'єкції
	Нечасто	Екзема у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, висип у місці ін'єкції, набряк місця ін'єкції
З боку шкіри і підшкірних тканин	Часто	Шкірні висипи

Спастична кривошия

Таблиця 21

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
З боку нервової системи	Часто	Головний біль, запаморочення, парез мимічної мускулатури
З боку органів зору	Часто	Нечіткий зір, зниження гостроти зору
	Нечасто	Диплопія, птоз
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Дисфонія, задишка
	Рідко	Аспірація
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Дисфагія, сухість у роті
	Нечасто	Нудота
З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Дуже часто	М'язова слабкість
	Часто	Біль у шиї, м'язово-скелетний біль, міалгія, біль у кінцівках, м'язово-скелетна ригідність
	Нечасто	М'язова атрофія, порушення функціонування щелепи

Виникнення дисфагії залежить від дози і найчастіше спостерігається після ін'єкції в груднино-ключично-соскоподібний м'яз. Необхідно дотримуватися дієти до зникнення симптомів. Зазвичай ці побічні реакції зникають у період від двох до чотирьох тижнів.

Блефароспазм та геміфаціальний спазм

Таблиця 22

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
З боку нервової системи	Часто	Парез мімічної мускулатури
	Нечасто	Параліч VII черепного нерва
З боку органів зору	Дуже часто	Птоз
	Часто	Диплопія, сухість очей, підвищена сльозотеча
	Рідко	Офтальмоплегія
З боку шкіри та підшкірних тканин	Часто	Набряк повіки
	Рідко	Заворот повіки

Побічні ефекти можуть виникати у зв'язку з глибокими або неправильно проведеними ін'єкціями препарату Диспорт®, що тимчасово паралізують суміжні групи м'язів.

Гіпергідроз пахвових западин

Таблиця 23

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Часто	Компенсаторне потовиділення

Помірні та виражені глабелярні зморшки

Таблиця 24

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
З боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль
	Часто	Тимчасовий парез обличчя (внаслідок тимчасового парезу м'язів обличчя в проксимальних ділянках ін'єкцій, переважно характеризує гострий парез)
	Нечасто	Запаморочення
З боку органів зору	Часто	Астенопія, птоз повіки, набряк повіки, підвищене сльозовиділення, сухість очей, м'язові судоми (смикання м'язів навколо очей)
	Нечасто	Порушення зору, нечіткість зору, диплопія
	Рідко	Порушення очних рухів
З боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасто	Свербіж, висип
	Рідко	Кропив'янка
Загальні порушення та реакції в місці введення	Дуже часто	Реакції в місці ін'єкції (почервоніння, набряк, подразнення, висип, свербіж, парестезія, біль, дискомфорт, жагучий біль і утворення синців)
З боку імунної системи	Нечасто	Гіперчутливість

Помірні та виражені латеральні періорбітальні зморшки

Таблиця 25

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
З боку нервової системи	Часто	Головний біль, тимчасовий парез обличчя (внаслідок тимчасового парезу м'язів обличчя в проксимальних ділянках ін'єкцій)
З боку органів зору	Часто Рідко	Птоз повіки, набряк повіки Сухість очей
Загальні порушення та реакції в місці введення	Часто	Реакції в місці ін'єкції (наприклад гематома, набряк, свербіж)

Післяреєстраційний період

Таблиця 26

Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
З боку імунної системи	Невідома	Гіперчутливість
З боку нервової системи	Невідома	Гіпоастезія
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Невідома	М'язова атрофія

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Порошок (невідкритий флакон)

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Приготований розчин

Хімічну та фізичну стабільність під час застосування було продемонстровано протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С.

З мікробіологічної точки зору, якщо спосіб приготування розчину не виключає ризику мікробного забруднення, лікарський засіб слід застосувати негайно. Якщо лікарський засіб не використано негайно, за термін придатності впродовж використання та умови його зберігання до використання відповідальність несе користувач.

Упаковка.

300 ОД:

Порошок для розчину для ін'єкцій у скляному флаконі місткістю 3 мл, закупореному гумовою пробкою, обжимною алюмінієвою кришкою і закритому захисною кришкою «flip-off»; 1 флакон з порошком у картонній коробці.

500 ОД:

Порошок для розчину для ін'єкцій у скляному флаконі місткістю 3 мл, закупореному гумовою пробкою, обжимною алюмінієвою кришкою і закритому захисною кришкою «flip-off»; 1 флакон з порошком у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ІПСЕН БІОФАРМ ЛІМІТЕД/ IPSEN BIOPHARM LIMITED.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

ЕШ РОУД РЕКСХЕМ ІНДАСТРІАЛ ЕСТЕЙТ РЕКСХЕМ LL13 9UF, ВЕЛИКА БРИТАНІЯ/
ASH ROAD WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE WREXHAM LL13 9UF, UNITED KINGDOM.

Заявник.

ІПСЕН ФАРМА/ IPSEN PHARMA.

Місцезнаходження заявника.

65, набережна Жорж Горс-92100 Булонь Біянкур, Франція/

65, quai Georges Gorse-92100 Boulogne Billancourt, France.