

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dysport® 500 Einheiten, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 500 Einheiten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Alternativbehandlung von idiopathischem **Blepharospasmus, hemifazialem Spasmus** und koexistierenden fokalen Dystonien bei Erwachsenen.

Zur symptomatischen Behandlung einer **zervikalen Dystonie** (Torticollis spasmodicus) mit Beginn im Erwachsenenalter.

Zur symptomatischen Behandlung der **fokalen Spastik der oberen Extremitäten** bei Erwachsenen.

Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik des Fußgelenkes** bei erwachsenen Patienten nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma.

Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik der oberen Extremitäten** bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren.

Zur symptomatischen Behandlung der **dynamischen Spitzfußstellung** (Equinovalgus-Deformität) infolge Spastik bei Patienten (ab 2 Jahren) mit infantiler Zerebralparese.

Zur Behandlung von **Harninkontinenz** bei Erwachsenen mit **Detrusorhyperaktivität** infolge einer Rückenmarksverletzung (traumatisch oder nicht traumatisch) oder Multipler Sklerose, die regelmäßig eine saubere intermittierende Katheterisierung durchführen.

Zur symptomatischen Behandlung der axillaren **Hyperhidrose** bei Erwachsenen, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Hinweis

Der Patient ist vor Beginn einer Therapie mit Dysport darauf hinzuweisen, dass daneben noch andere (medikamentöse, chirurgische) Behandlungsmethoden bestehen, und dass nicht alle Patienten auf die Behandlung mit Dysport ansprechen bzw. nur eine partielle Symptomlinderung eintritt. Voraussagbare Faktoren für die nicht gegebene bzw. verminderte Ansprechbarkeit sind nicht bekannt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dysport darf nur von Ärzten angewendet werden, die in der Behandlung mit *Clostridium botulinum* Toxin Typ A Erfahrungen besitzen.

Die Einheiten von Dysport sind spezifisch für das Präparat Dysport und dürfen nicht auf andere Präparate mit dem Wirkstoff *Clostridium botulinum* Toxin übertragen werden. Daher wird empfohlen,

bei Langzeitbehandlung nicht zwischen unterschiedlichen *Clostridium botulinum* Toxin-Präparaten zu wechseln.

Hinweise zur Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung, zu Handhabung und Beseitigung siehe Abschnitt 6.6.

Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien

Dosierung

Die empfohlenen Dosierungen gelten für Erwachsene aller Altersgruppen einschließlich älterer Patienten.

Kinder und Jugendliche

Sichere und wirksame Dosierungen von Dysport bei der Behandlung von Blepharospasmus, hemifazialen Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien sind bei Kindern und Jugendlichen noch nicht ausreichend untersucht.

Bilateraler Blepharospasmus

Bei einer Anfangsdosis von 40 Einheiten pro Auge kann bei Folgebehandlungen eine Dosis von 60 oder 80 Einheiten für den Patienten von Vorteil sein, sofern eine längere Wirkung erforderlich ist. Eine Erhöhung der Dosis kann jedoch das Risiko für lokale Nebenwirkungen, insbesondere Ptosis, erhöhen.

Die Maximaldosis darf 120 Einheiten pro Auge nicht überschreiten.

Unilateraler Blepharospasmus

Wie bei bilateralem Blepharospasmus. Die Injektion wird jedoch auf das betroffene Auge beschränkt.

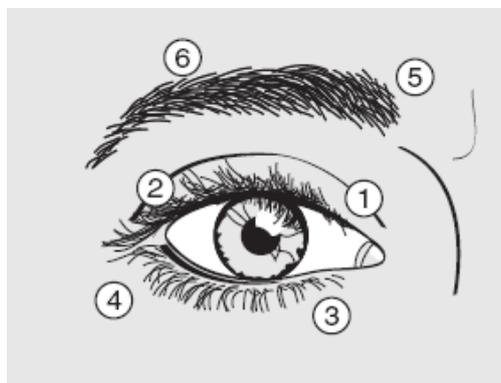
Hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien

Wie bei bilateralem Blepharospasmus. Die Injektion wird jedoch auf das betroffene Auge beschränkt.

Art der Anwendung

Subkutane Injektion von 10 Einheiten medial und 10 Einheiten lateral in die Verbindung zwischen präseptalem und orbitalem Teil sowohl des oberen (siehe nachfolgende Abbildung, Nummer 1 und 2) als auch des unteren (Nummer 3 und 4) M. orbicularis oculi.

Um das Risiko einer Ptosis zu reduzieren, sollten Injektionen in der Nähe des M. Levator palpebrae superioris vermieden werden, weshalb bei Injektionen in das obere Lid die Kanüle vom Zentrum weg zu richten ist.



Wenn die Anfangsdosis als nicht ausreichend bewertet wird, kann es bei Folgeinjektionen erforderlich sein, die Dosis pro Auge zu erhöhen auf:

- 60 Einheiten: Jeweils 10 Einheiten medial und 20 Einheiten lateral.
- 80 Einheiten: Jeweils 20 Einheiten medial und 20 Einheiten lateral.
- Maximal 120 Einheiten: Jeweils 20 Einheiten medial und 40 Einheiten lateral.

Zusätzliche Injektionen können in den M. frontalis über der Augenbraue (siehe Abbildung, Nummer 5 und 6) erfolgen, wenn dort befindliche Spasmen das Sehvermögen beeinträchtigen.

Dauer der Anwendung

Eine Besserung der Symptome kann nach 2-4 Tagen, der maximale therapeutische Effekt innerhalb von 2 Wochen erwartet werden.

Die Injektionen sollten ungefähr alle 12 Wochen wiederholt werden oder wenn erforderlich, um der Rückkehr der Symptome vorzubeugen, jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen.

Tritt nach Verabreichung der Höchstdosis keine Wirkung ein, so ist der Patient als Therapieversager anzusehen und die Behandlung ist zu beenden.

Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)

Dosierung

Insgesamt 500 Einheiten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A in die Hals- und Nackenmuskulatur als streng intramuskuläre Injektion.

Bei wiederholten Injektionen kann es erforderlich sein, die Dosis je nach Ansprechen anzupassen, d. h. entsprechend dem klinischen Zustand um 100-250 Einheiten pro Sitzung schrittweise zu verringern bzw. zu erhöhen, wobei die Maximaldosis von 1.000 Einheiten nicht überschritten werden darf.

Eine Erhöhung der Dosis kann das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Dysphagie, erhöhen.

Die empfohlenen Dosierungen gelten nur für normalgewichtige Erwachsene, die keine Anzeichen einer verminderten Nackenmuskulatur zeigen. Bei untergewichtigen Patienten und älteren Patienten mit möglicher verminderter Nackenmuskulatur sollte die Dosis reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Sichere und wirksame Dosierungen von Dysport bei der Behandlung des Torticollis spasmodicus bei Kindern und Jugendlichen sind noch nicht ausreichend untersucht.

Art der Anwendung

Streng intramuskuläre Injektion üblicherweise in den M. sternocleidomastoideus, M. levator scapulae, M. scalenus, M. splenius capitis und/oder M. trapezius.

In den M. sternocleidomastoideus dürfen maximal 300 Einheiten injiziert werden.

Die Identifizierung der Muskeln, in die Dysport injiziert werden soll, richtet sich nach den klinischen Merkmalen (abnorme sichtbare Muskelaktivität, tastbare Verhärtungen, Lokalisierung der Muskelschmerzen) und nach der Verteilung des dystonen EMG-Musters.

Dauer der Anwendung

Eine Besserung der Symptome kann innerhalb 1 Woche erwartet werden.

Die Injektionen sollten ungefähr alle 16 Wochen oder wenn erforderlich bei Rückkehr der Symptome wiederholt werden, jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen.

Tritt nach Verabreichung der Höchstdosis keine Wirkung ein, so ist der Patient als Therapieversager anzusehen und die Behandlung ist zu beenden.

Fokale Spastik bei Erwachsenen

Obere Extremitäten

Die Anwendung von Dysport soll in der Behandlung der fokalen Spastik der oberen Extremitäten erfahrenen Fachärzten vorbehalten bleiben.

Dosierung

Die Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastik, Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche, Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen und/oder Nebenwirkungen mit Dysport in der Anamnese. In klinischen Studien wurden Dosierungen von 500 Einheiten, 1.000 Einheiten und 1.500 Einheiten bei bestimmten Behandlungssitzungen zwischen ausgewählten Muskeln aufgeteilt, wie nachfolgend beispielhaft gezeigt. Dosierungen von mehr als 1.000 Einheiten bis zu 1.500 Einheiten können verabreicht werden, wenn ebenfalls in die Schultermuskeln injiziert wird (siehe Abschnitt 5.1).

Normalerweise sollte an einer einzelnen Injektionsstelle nicht mehr als 1 ml verabreicht werden. Dosierungen von mehr als 1.500 Einheiten Dysport wurden für die Behandlung der Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen nicht untersucht.

Injizierte Muskeln	Empfohlene Dosis Dysport (Einheiten)
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200
Flexor digitorum profundus (FDP)	100-200
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100-200
Flexor pollicis longus	100-200
Adductor pollicis	25-50
Brachialis	200-400
Brachioradialis	100-200
Biceps brachii (BB)	200-400
Pronator teres	100-200
Triceps brachii (langer Kopf)	150-300
Pectoralis major	150-300
Subscapularis	150-300
Latissimus dorsi	150-300

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Palpation festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen zu bestimmen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dysport sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 12 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Die Mehrheit der Patienten in klinischen Studien wurde nach etwa 12-16 Wochen erneut behandelt; bei einigen Patienten trat jedoch eine länger andauernde Wirkung von bis zu 20 Wochen auf. Durch den Grad und das Muster der Muskelspastik zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein. Klinische Verbesserungen können etwa eine Woche nach der Behandlung mit Dysport erwartet werden.

Untere Extremitäten

Dosierung

Dosierungen von bis zu 1.500 Einheiten können in einer einzelnen Behandlungssitzung intramuskulär verabreicht werden. Die exakte Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von Größe und Anzahl der beteiligten

Muskeln sowie Schweregrad der Spastik und ebenfalls das Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche und das Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen berücksichtigen. Allerdings sollte die Gesamtdosis 1.500 Einheiten nicht überschreiten.

Normalerweise sollte an einer einzelnen Injektionsstelle nicht mehr als 1 ml verabreicht werden.

Muskel	Empfohlene Dosis Dysport (Einheiten)	Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel
Soleus	300-550	2-4
Gastrocnemius medialer Kopf	100-450	1-3
lateralen Kopf	100-450	1-3
Tibialis posterior	100-250	1-3
Flexor digitorum longus	50-200	1-2
Flexor digitorum brevis	50-200	1-2
Flexor hallucis longus	50-200	1-2
Flexor hallucis brevis	50-100	1-2

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Palpation festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen genau zu bestimmen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dysport sollte, abhängig vom Wiederauftreten der klinischen Symptome, alle 12-16 Wochen wiederholt werden, gegebenenfalls länger, je nach Notwendigkeit, allerdings nicht früher als 12 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Durch den Grad und das Muster der Muskelspastik zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein.

Obere und untere Extremitäten

Wenn eine Behandlung der oberen und der unteren Extremitäten während derselben Behandlungssitzung notwendig ist, sollte die Dysport-Dosis, die in die einzelnen Extremitäten injiziert wird, individuell angepasst werden, ohne die Gesamtdosis von 1.500 Einheiten zu überschreiten.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Klinische Erfahrungen haben keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten gezeigt. Im Allgemeinen sollten ältere Patienten, aufgrund einer höheren Frequenz von Begleiterkrankungen sowie weiteren medikamentösen Therapien, beobachtet werden, um die Verträglichkeit von Dysport einzuschätzen.

Art der Anwendung

Bei der Behandlung einer fokalen Spastik der oberen und unteren Extremitäten bei Erwachsenen wird Dysport in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung rekonstituiert, um eine Injektionslösung mit entweder 100 Einheiten pro ml, 200 Einheiten pro ml oder 500 Einheiten pro ml zu erhalten. Dysport wird durch intramuskuläre Injektion in die oben beschriebenen Muskeln verabreicht.

Fokale Spastik bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren

Obere Extremitäten (infantile Zerebralparese)

Dosierung

Die Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastik, Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche, Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen und/oder Nebenwirkungen mit Botulinumtoxin in der Anamnese.

Die maximale Gesamtdosis Dysport, die pro Behandlungssitzung verabreicht wird, darf 16 Einheiten/kg bzw. gesamt 640 Einheiten für unilaterale Injektionen nicht überschreiten, je nachdem was niedriger ist. Bei bilateralen Injektionen beträgt die maximale Gesamtdosis 21 Einheiten/kg bzw. insgesamt 840 Einheiten pro Behandlungssitzung, je nachdem was niedriger ist.

Die verabreichte Gesamtdosis sollte zwischen den betroffenen spastischen Muskeln der oberen Extremitäten aufgeteilt werden. An einer einzelnen Injektionsstelle sollten nicht mehr als 0,5 ml Dysport verabreicht werden.

Die empfohlenen Dosierungen finden Sie in der nachfolgenden Tabelle.

Muskel	Empfohlener Dosisbereich pro Muskel pro obere Extremität (Einheiten/kg Körpergewicht)	Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel
Brachialis	3 - 6	Bis zu 2
Brachioradialis	1,5 - 3	1
Biceps brachii	3 - 6	Bis zu 2
Pronator teres	1 - 2	1
Pronator quadratus	0,5 - 1	1
Flexor carpi radialis	2 - 4	Bis zu 2
Flexor carpi ulnaris	1,5 - 3	1
Flexor digitorum profundus	1 - 2	1
Flexor digitorum superficialis	1,5 - 3	Bis zu 4
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0,5 - 1	1
Adductor pollicis	0,5 - 1	1
Gesamtdosis	Bis zu 16 Einheiten/kg bei einer oberen Extremität (maximal 21 Einheiten/kg bei bilateralen Injektionen in beide obere Extremitäten)	

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Palpation festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen zu bestimmen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dysport sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 16 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Die Mehrheit der Patienten in klinischen Studien wurde nach 16-28 Wochen erneut behandelt; bei einigen Patienten trat jedoch eine länger andauernde Wirkung von 34 Wochen oder mehr auf. Durch den Grad und das Muster der Muskelspastik zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein.

Dynamischer Spitzfuß (infantile Zerebralparese)

Die Anwendung von Dysport soll in der Behandlung des Spitzfußes erfahrenen Fachärzten vorbehalten bleiben.

Dosierung

Die Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastik, Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche, Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen und/oder Nebenwirkungen mit Botulinumtoxin in der Anamnese.

Die maximale Gesamtdosis Dysport, die pro Behandlungssitzung verabreicht wird, darf 15 Einheiten/kg für unilaterale oder 30 Einheiten/kg für bilaterale Injektionen in die unteren Extremitäten nicht überschreiten. Zusätzlich darf die Gesamtdosis Dysport pro Behandlungssitzung 1.000 Einheiten

oder 30 Einheiten/kg nicht überschreiten, je nachdem was niedriger ist. Die verabreichte Gesamtdosis sollte zwischen den betroffenen spastischen Muskeln der unteren Extremitäten aufgeteilt werden. Wenn möglich sollte die Dosis auf mehr als eine Injektionsstelle in den einzelnen Muskeln verteilt werden. An einer einzelnen Injektionsstelle sollten nicht mehr als 0,5 ml Dysport verabreicht werden. Die empfohlenen Dosierungen finden sich in der nachfolgenden Tabelle.

Muskel	Empfohlener Dosisbereich pro Muskel pro Bein (Einheiten/kg Körpergewicht)	Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel
Gastrocnemius	5 bis 15	bis zu 4
Soleus	4 bis 6	bis zu 2
Tibialis posterior	3 bis 5	bis zu 2
Gesamtdosis	bis zu 15 Einheiten/kg/Bein	

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Palpation festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen zu bestimmen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dysport sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 12 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Die Mehrheit der Patienten in klinischen Studien wurde nach etwa 16-22 Wochen erneut behandelt; bei einigen Patienten trat jedoch eine länger andauernde Wirkung von bis zu 28 Wochen auf. Durch den Grad und das Muster der Muskelspastik zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein.

Obere Extremitäten und dynamische Spitzfußstellung (infantile Zerebralparese)

Dosierung

Wenn eine gleichzeitige Behandlung der oberen und unteren Extremitäten bei Patienten ab 2 Jahren notwendig ist, richtet sich die Dosierung nach der jeweiligen Indikation, also Behandlung der fokalen Spastik der oberen Extremitäten bzw. der dynamischen Spitzfußstellung bei infantiler Zerebralparese. Die injizierte Dysport-Gesamtdosis darf 30 Einheiten/kg bzw. 1.000 Einheiten pro Behandlungssitzung, nicht überschreiten je nachdem was niedriger ist.

Art der Anwendung

Bei der Behandlung einer Spastik der oberen und/oder unteren Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese wird Dysport in 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung rekonstituiert und durch intramuskuläre Injektion wie oben beschrieben verabreicht.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung der oberen und unteren Extremitäten sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 12-16 Wochen nach der vorhergehenden Injektion.

Der optimale Zeitpunkt einer nachfolgenden Behandlung richtet sich nach dem individuellen Fortschritt und Ansprechen auf die Therapie.

Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität

Dosierung

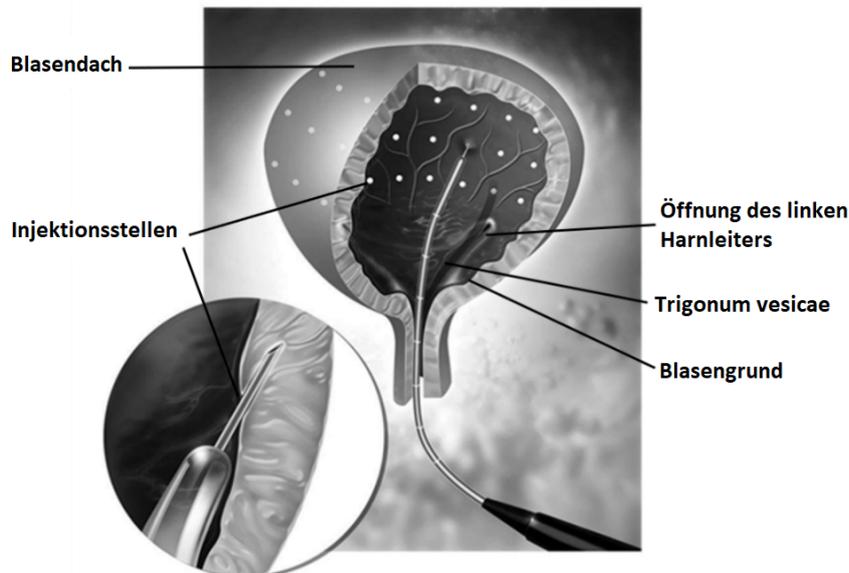
Die empfohlene Dosis beträgt 600 Einheiten. Bei unzureichendem Ansprechen oder bei Patienten mit schwerem Krankheitsbild (z. B. je nach Schwere der Anzeichen und Symptome und/oder urodynamischen Parametern), kann eine Dosis von 800 Einheiten verwendet werden.

Dysport sollte bei Patienten angewendet werden, die regelmäßig eine saubere intermittierende Katheterisierung durchführen.

Die verabreichte Gesamtdosis sollte auf 30 Injektionen in den *M. detrusor vesicae* aufgeteilt werden, die gleichmäßig über den gesamten Detrusor-Muskel verteilt werden, wobei das Trigonum zu

vermeiden ist. Dysport wird mit Hilfe eines flexiblen oder starren Zystoskops injiziert. Jede Injektion sollte bis zu einer Tiefe von etwa 2 mm erfolgen, wobei 0,5 ml an jeder Injektionsstelle appliziert werden. Für die letzte Injektion sollten etwa 0,5 ml 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung injiziert werden, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis gegeben wurde.

Art der Anwendung



Dysport wird wie oben beschrieben durch Injektion in den *M. detrusor vesicae* verabreicht. Bei der Behandlung von Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität wird Dysport in 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung rekonstituiert, um eine 15 ml-Lösung mit entweder 600 Einheiten oder 800 Einheiten zu erhalten. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die Gabe von prophylaktischen Antibiotika sollte gemäß lokaler Richtlinien und Protokolle begonnen oder wie in den klinischen Studien angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Arzneimittel mit gerinnungshemmender Wirkung sollten mindestens 3 Tage vor der Dysport-Behandlung abgesetzt und erst am Tag danach wieder aufgenommen werden. Falls medizinisch indiziert, können niedermolekulare Heparine 24 Stunden vor der Verabreichung von Dysport angewendet werden.

Vor der Injektion kann eine Lokalanästhesie der Harnröhre erfolgen oder ein Gleitgel verabreicht werden, um das Einführen des Zystoskops zu erleichtern. Falls erforderlich, kann auch eine intravesikale Instillation eines verdünnten Anästhetikums (mit oder ohne Sedierung) oder eine Vollnarkose durchgeführt werden. Falls eine Instillation eines Lokalanästhetikums erfolgt, muss die Lokalanästhesielösung entleert, die Blase mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung gespült und erneut entleert werden, bevor mit der Injektion in den Detrusor-Muskel fortgefahren wird.

Vor der Injektion sollte die Blase mit ausreichend 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung instilliert werden, um eine ausreichende Visualisierung für die Injektionen zu erreichen.

Nach Verabreichung aller 30 Injektionen in den Detrusor-Muskel sollte die zur Visualisierung der Blasenwand verwendete 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung abgelassen werden. Der Patient sollte für mindestens 30 Minuten nach der Injektion beobachtet werden.

Dauer der Anwendung

Eine klinische Verbesserung wird in der Regel innerhalb von 2 Wochen nach der Behandlung beobachtet. Eine erneute Behandlung mit Dysport sollte durchgeführt werden, wenn die Wirkung der vorherigen Injektion nachgelassen hat, jedoch nicht früher als 12 Wochen nach der letzten Injektion. Die mediane Zeit bis zur erneuten Behandlung bei mit Dysport behandelten Patienten lag in den klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) zwischen 39 und 47 Wochen, obwohl eine längere

Ansprechdauer auftreten kann, da mehr als 40 % der Patienten innerhalb von 48 Wochen keine erneute Behandlung erhalten hatten.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dysport bei der Behandlung von Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität bei Kindern (unter 18 Jahren) ist nicht erwiesen.

Axillare Hyperhidrose

Vor einer Anwendung von Dysport bei axillarer Hyperhidrose soll ausgeschlossen werden, dass die vermehrte Schweißsekretion Zeichen oder Symptom einer inneren Erkrankung ist.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 100 Einheiten pro Achsel.

Falls die gewünschte Wirkung nicht eintritt, können bei Folgeinjektionen bis zu maximal 200 Einheiten pro Achsel verabreicht werden. Die Maximaldosis darf 200 Einheiten pro Achsel nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Sichere und wirksame Dosierungen von Dysport bei der Behandlung der axillaren Hyperhidrose bei Kindern und Jugendlichen sind noch nicht ausreichend untersucht.

Art der Anwendung

Das Injektionsgebiet sollte zuvor anhand des Iod-Stärke-Tests festgelegt werden. Beide Achseln sollten gewaschen und desinfiziert werden. Anschließend erfolgen intradermale Injektionen von jeweils 10 Einheiten an 10 Stellen.

Dauer der Anwendung

Der maximale therapeutische Effekt kann innerhalb von 2 Wochen nach Injektion erwartet werden. Bei den meisten Patienten wird die empfohlene Dosis die gesteigerte Achselschweißsekretion für ungefähr 48 Wochen hinreichend unterdrücken. Der Zeitpunkt für weitere Injektionen sollte individuell, wenn die Schweißsekretion des Patienten wieder ein unannehmbares Maß angenommen hat, festgelegt werden. Es gibt Hinweise, dass bei wiederholten Behandlungen die Injektionsintervalle tendenziell länger werden. Die Injektionen sollten nicht häufiger als alle 12 Wochen erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Dysport darf nicht angewendet werden bei

- nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen *Clostridium botulinum* Toxin Typ A oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).
- Harnwegsinfektion zum Zeitpunkt der Behandlung von Harninkontinenz infolge von neurogener Detrusorhyperaktivität.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über Nebenwirkungen, für die eine sich von der Injektionsstelle ausbreitende Toxinwirkung verantwortlich gemacht wird, wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt werden, können möglicherweise mit einer übermäßigen Schwächung der Muskulatur reagieren. Das Risiko für das Auftreten solcher Nebenwirkungen könnte reduziert werden, indem die minimal wirksame Dosis angewendet und die empfohlene Dosis nicht überschritten wird.

Nach Behandlung mit *Clostridium botulinum* Toxin Typ A oder B wurde sehr selten von Todesfällen berichtet, die vereinzelt mit Dysphagie und/oder Aspirationspneumonie (unter anderem Dyspnoe,

Lungeninsuffizienz, Atemstillstand) assoziiert waren und/oder bei Patienten mit bedeutsamer Asthenie auftraten.

Bei Patienten mit Erkrankungen wie gestörter neuromuskulärer Übertragung, Schluck- und Atemschwierigkeiten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten solcher Wirkungen. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unter fachärztlicher Kontrolle erfolgen und nur dann, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt.

Bei Patienten mit bestehenden Schluck- und Atemschwierigkeiten sollte Dysport mit Vorsicht angewendet werden, weil diese sich verstärken können, falls sich die Toxinwirkung zu den betreffenden Muskeln ausbreitet. Aspiration trat in seltenen Fällen auf und ist ein Risiko, wenn Patienten behandelt werden, die eine chronische Atemstörung haben.

Bei Patienten mit subklinischem oder klinischem Befund einer merklich gestörten neuromuskulären Übertragung (z. B. Myasthenia gravis) sollte Dysport nur mit Vorsicht und unter enger Überwachung angewendet werden. Diese Patienten können mit einer erhöhten Empfindlichkeit auf Substanzen wie Dysport reagieren, was zu einer übermäßigen Schwächung der Muskulatur führen kann.

Die empfohlene Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Dysport darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Der Patient und pflegende Personen sind darauf hinzuweisen, dass der ärztliche Notdienst sofort zu benachrichtigen ist, wenn Schluck-, Sprech- bzw. Atemstörungen auftreten.

Dysport darf bei Patienten, die eine fixe Kontraktur entwickelt haben, nicht angewendet werden.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung erwachsener und besonders älterer Patienten mit fokaler Spastik der unteren Extremitäten, die ein erhöhtes Sturz-Risiko haben könnten. In placebokontrollierten klinischen Studien, in denen Patienten aufgrund fokaler Spastik der unteren Extremitäten behandelt wurden, traten Stürze in 9,4 % (Dysport 1.000 Einheiten), 6,3 % (Dysport 1.500 Einheiten) und 3,7 % (Placebo) der Patienten auf.

Bei der Anwendung von Dysport im Bereich des Auges wurde über trockene Augen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da trockene Augen zu Hornhauterkrankungen führen können, ist es wichtig diese Nebenwirkung zu beachten. Zur Vorbeugung von Hornhauterkrankungen können als Schutzmaßnahme Augentropfen oder Salben, ein Verschließen des Auges durch einen Verband oder andere Maßnahmen erforderlich sein.

Wie bei jeder intramuskulären Injektion, sollte Dysport bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder Infektionen bzw. Entzündungen an der geplanten Injektionsstelle nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Bei der Anwendung von Dysport ist Vorsicht geboten, wenn der betroffene Muskel eine Atrophie aufweist. Nach der Anwendung von Botulinumtoxin wurde über Fälle von Muskelatrophie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Im Zusammenhang mit der Behandlung der neurogenen Detrusorhyperaktivität kann eine autonome Dysreflexie auftreten. Eine sofortige ärztliche Behandlung ist möglicherweise erforderlich.

Eine Durchstechflasche Dysport darf nur bei einem einzigen Patienten, während einer einzigen Behandlung angewendet werden. Nicht verwendetes Dysport muss, wie in Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung beschrieben, entsorgt werden. Bestimmte Vorsichtsmaßnahmen müssen bei der Zubereitung und Verabreichung des Produkts beachtet werden, wie auch bei der Inaktivierung und Entsorgung von nicht verwendeter Injektionslösung (siehe Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung).

Dysport enthält eine geringe Menge Humanalbumin. Das Risiko einer Übertragung von viralen Infektionen kann nach Verwendung von menschlichem Blut oder Blutprodukten nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Antikörperbildung gegenüber *Clostridium botulinum* Toxin ist bei mit Dysport behandelten Patienten selten beobachtet worden. Klinisch können neutralisierende Antikörper durch eine deutliche Verminderung des Therapieerfolges und/oder die Notwendigkeit stetiger Dosiserhöhungen vermutet werden. Da das Risiko der Antikörperbildung bei höheren Dosen und kurzen Dosierungsintervallen ansteigt, sollte die minimal wirksame Dosis innerhalb größtmöglicher Therapieintervalle angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dysport in anderen Anwendungsgebieten als denen, die für Kinder und Jugendliche im Abschnitt 4.1 beschrieben werden, sind nicht nachgewiesen. Berichte nach Markteinführung über eine mögliche Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen wurden bei Kindern und Jugendlichen mit Begleiterkrankungen, hauptsächlich mit infantiler Zerebralparese, sehr selten berichtet. Im Allgemeinen lag die Dosierung, die in diesen Fällen verwendet wurde, über der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.8).

Selten wurde bei Kindern mit schwerer Zerebralparese nach einer Behandlung mit Botulinumtoxin über Todesfälle berichtet, die bisweilen mit Aspirationspneumonie im Zusammenhang stehen, darunter auch nach nicht-zugelassener (off-label) Anwendung (z. B. im Nackenbereich). Äußerste Vorsicht ist bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ausgeprägten neurologischen Schwachzuständen, Dysphagie oder einer Vorgeschichte von Aspirationspneumonie bzw. Lungenerkrankung geboten. Die Behandlung von Patienten mit schlechtem zugrundeliegendem Gesundheitszustand sollte nur erfolgen, wenn eingeschätzt wird, dass der potentielle Nutzen für den einzelnen Patienten die Risiken überwiegt.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von *Clostridium botulinum* Toxin kann durch Arzneimittel, die direkt oder indirekt die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen, verstärkt werden. Solche Arzneimittel sollten bei mit *Clostridium botulinum* Toxin behandelten Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt nur wenige Daten zur Anwendung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A beim Menschen während der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen, abgesehen von hohen Dosen, die mütterliche Toxizität bewirken (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Dysport darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Es ist nicht bekannt, ob *Clostridium botulinum* Toxin Typ A in die Muttermilch übergeht. Dies wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

Ist eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schwächung der Muskulatur oder Sehstörungen sind mögliche Risiken, die, sofern sie auftreten, vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können aufgrund einer zu tief oder falsch platzierten Injektion von Dysport, die zu einer vorübergehenden Paralyse nahe liegender Muskelgruppen führen kann, auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Alle Indikationen

Während klinischer Studien trat bei ungefähr 25 % der mit Dysport behandelten Patienten eine unerwünschte Wirkung auf.

Über Nebenwirkungen, für die eine sich von der Injektionsstelle ausbreitende Toxinwirkung verantwortlich gemacht wird (übermäßige Schwächung der Muskulatur, Dysphagie, Aspirationspneumonie, die tödlich sein können), wurde sehr selten berichtet.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die aufgrund verschiedener Indikationen, einschließlich der nachfolgend im Einzelnen aufgeführten, behandelt wurden:

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Neuralgische Schulteramyotrophie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Pruritus.

Selten: Ausschlag.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung, Schmerzen/blauer Fleck an der Injektionsstelle.

Zusätzlich wurde über folgende indikationsspezifische Nebenwirkungen berichtet:

Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Gesichtsparese.

Gelegentlich: Lähmung des siebten Hirnnerven.

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: Augenlidptosis.

Häufig: Doppeltsehen, trockenes Auge, Tränensekretion verstärkt.

Selten: Ophthalmoplegie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Augenlidödem.

Selten: Entropium.

Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Gesichtsparese.

Augenerkrankungen:

Häufig: Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert.

Gelegentlich: Doppeltsehen, Augenlidptosis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Dysphonie, Dyspnoe.

Selten: Aspiration.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Dysphagie, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Übelkeit

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Sehr häufig: Muskelschwäche.

Häufig: Nackenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, muskuloskelettale Steifigkeit.

Gelegentlich: Muskelatrophie, Kiefererkrankung.

Die Dysphagie schien dosisabhängig zu sein und trat am häufigsten nach Injektion in den M. sternocleidomastoideus auf. Weiche Nahrung kann erforderlich sein bis die Symptome abklingen.

Fokale Spastik bei Erwachsenen

Obere Extremitäten

In kontrollierten Studien wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Dysphagie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Muskelschwäche, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerz in einer Extremität.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erytheme, Schwellung usw.), Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung.

Untere Extremitäten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Dysphagie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Muskelschwäche, Myalgie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle (Schmerz, blauer Fleck, Ausschlag, Pruritus).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Häufig: Sturz.

Bei der gleichzeitigen Behandlung der oberen und unteren Extremitäten mit einer Gesamtdosis von bis zu 1.500 Einheiten Dysport gab es keine sicherheitsrelevanten Erkenntnisse zusätzlich zu denen, die bei der separaten Behandlung der Muskeln von oberen oder unteren Extremitäten erwartet wurden.

Fokale Spastik bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren

Obere Extremitäten (infantile Zerebralparese)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Muskelschwäche, Myalgie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Grippeähnliche Erkrankung, Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle (Ekzem, Bluterguss, Schmerz, Schwellung, Ausschlag).

Gelegentlich: Asthenie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag.

Dynamischer Spitzfuß (infantile Zerebralparese)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Myalgie, Muskelschwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Harninkontinenz.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle (z. B. Schmerz, Erythem, blaue Flecke usw.), Gangstörung, Ermüdung.

Gelegentlich: Asthenie.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Häufig: Sturz.

Zur gleichzeitigen Behandlung der oberen und unteren Extremitäten bei infantiler Zerebralparese stehen keine Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien zur Verfügung. Auf Grundlage der verfügbaren Daten treten Nebenwirkungen bei einer Dosis bis 30 Einheiten/kg bzw. 1.000 Einheiten Gesamtdosis, je nachdem was niedriger ist, nicht häufiger auf als bei alleiniger Behandlung der oberen oder unteren Extremitäten.

Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Harnwegsinfektion^{a, b}, Bakteriurie^a

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz

Gelegentlich: Hypästhesie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hämaturie^a

Gelegentlich: Harnretention^c, Urethralblutung, Blasenblutung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber

Gelegentlich: Blasenschmerzen^a

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Autonome Dysreflexie^a

^a kann durch den Eingriff bedingt sein

^b In den pivotalen, doppelblinden, placebokontrollierten Studien wurden in den ersten 2 Wochen nach der Behandlung Harnwegsinfektionen bei 4,0 % der mit Dysport behandelten Patienten und bei 6,2 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Harnwegsinfektionen können zu einer Nierenbeckenentzündung führen.

^c kann auftreten, wenn die Patienten einen unzureichenden Katheterisierungsplan haben

Axillare Hyperhidrose

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Parästhesie, unwillkürliche Augenlidzuckungen.

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Hitzewallungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe.

Gelegentlich: Epistaxis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: kompensatorisches Schwitzen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Schmerzen in Schulter, Oberarm und Hals, Myalgie in Schulter und Wade.

Erfahrungen zur Sicherheit nach Markteinführung

Das Nebenwirkungsprofil, das dem Zulassungsinhaber seit Markteinführung übermittelt wurde, spiegelt die Pharmakologie des Produkts wider und entspricht dem während klinischer Studien beobachteten.

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt: Hypästhesie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelatrophie

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Exzessive Dosierungen können von der Injektionsstelle entfernte und ausgeprägte neuromuskuläre Lähmungen erzeugen. Bei Überdosierungen besteht ein erhöhtes Risiko, dass das Neurotoxin in die Blutbahn gelangt und zu Komplikationen führt, wie sie nach oralen Botulinum-Intoxikationen auftreten (z. B. Dysphagie und Dysphonie). Künstliche Beatmung kann erforderlich sein, wenn exzessive Dosen die Atemmuskeln lähmen. Es werden allgemeine unterstützende Maßnahmen empfohlen.

Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient auf Symptome übermäßiger Muskelschwäche oder Muskelparalyse medizinisch überwacht werden. Eine symptomatische Behandlung sollte, falls notwendig, durchgeführt werden.

Symptome der Überdosierung treten möglicherweise nicht sofort nach Injektion auf. Bei versehentlicher Überdosierung oder oraler Aufnahme sollte die Person über mehrere Wochen auf Anzeichen und Symptome übermäßiger Muskelschwäche oder Muskelparalyse medizinisch überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere peripher wirkende Muskelrelaxanzien, ATC-Code: M03AX01.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihidrotika, ATC-Code: D11AA.

Clostridium botulinum Toxin Typ A blockiert die cholinerge Übertragung an der motorischen Endplatte durch eine Unterbindung der Freisetzung von Acetylcholin. Der Wirkungsmechanismus des Neurotoxins umfasst zunächst eine spezifische und sättigbare Bindung an die extrazellulären Rezeptoren. Durch einen pinozytoseähnlichen, energieabhängigen Prozess wird das Neurotoxin dann ins Zellinnere (Internalisation des Toxins) aufgenommen. Im Zellinnern wirkt das Neurotoxin wahrscheinlich als Enzym auf eine zelluläre Komponente ein, deren Funktion in der Regulierung der Calcium-abhängigen Exozytose von Acetylcholin besteht. Die Nervenendigungen der motorischen Endplatte bzw. der Schweißdrüsen sprechen auf die Nervenimpulse nicht mehr an und es erfolgt keine Sekretion des Chemotransmitters (chemische Denervierung des Muskels). Nach Eindringen des Neurotoxins ins Zellinnere erfolgt wahrscheinlich eine enzymatische Zersetzung von Strukturen der motorischen Endplatte.

Die Wiederherstellung der Impulsübertragung erfolgt über die neu gebildeten Nervenendigungen und motorischen Endplatten, die während der Regenerationsprozesse entstehen. Der Prozess der Neubildung von Nervenendigungen beginnt ca. 8 Wochen nach Toxinverabreichung. Diese Strukturen weichen anatomisch teilweise von den bisherigen ab, sind jedoch ausreichend funktionsfähig. Nach wiederholter Verabreichung des Neurotoxins werden die neu gebildeten Nervenendigungen und motorischen Endplatten erneut lädiert. Die Langzeitfolgen dieser kumulativen Schädigung sind nicht bekannt.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass *Clostridium botulinum* Toxin Typ A die cholinerge sympathische und parasympathische Impulsübertragung blockieren kann. Die Impulsleitung entlang der Nerven wird wahrscheinlich nicht beeinflusst. Das Neurotoxin hat keinen Einfluss auf die Funktion sensibler Nervenendigungen.

In vitro-Untersuchungen zeigen, dass *Clostridium botulinum* Toxin Typ A die Freisetzung anderer Neurotransmitter als Acetylcholin hemmen kann. Unbeeinflusst bleibt lediglich die purinerge und peptiderge Impulsübertragung.

Nach einer Injektion in den Detrusor-Muskel zur Behandlung der neurogenen Detrusorhyperaktivität wirkt das Toxin über die Hemmung der Acetylcholinfreisetzung auf die efferenten Bahnen der Detrusoraktivität. Darüber hinaus kann das Toxin afferente Neurotransmitter und sensorische Bahnen hemmen.

Symptomatische Behandlung der fokalen Spastik bei Erwachsenen

Obere Extremitäten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dysport für die Behandlung der Spastik der oberen Extremitäten wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. In der Studie waren 238 Patienten (159 Dysport und 79 Placebo) mit Spastik der oberen Extremitäten eingeschlossen, bei denen ein Schlaganfall oder eine traumatische Hirnverletzung mindestens 6 Monate zurücklag.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der Muskeltonus der primären Ziel-Muskelgruppe (primary targeted muscle group, PTMG) in der 4. Woche, gemessen anhand der Modifizierten Ashworth-Skala (MAS): die mittlere MAS-Änderung [95 % Konfidenzintervall] vom Ausgangswert zur 4. Woche im Vergleich zur Placebo-Gruppe beträgt -0,9 [-1,2;-0,6] für Dysport 500 Einheiten und -1,1 [-1,4;-0,8] für Dysport 1.000 Einheiten. Betrachtet man die Response-Definition „Verbesserung um mindestens eine Einheit des MAS-Scores“ ergeben sich 73 % Patienten mit einer solchen Verbesserung in der 500 Einheiten Gruppe und 77 % (1.000 Einheiten) im Vergleich zu 22 % in der Placebo-Gruppe. Sowohl 500 Einheiten als auch 1.000 Einheiten Dysport resultierten in statistisch signifikanten Verbesserungen in Winkel und Grad der Spastik, bewertet anhand der Tardieu-Skala in der 4. Woche in allen Muskelgruppen (Finger-, Handgelenks- oder Ellenbogen-Beuger), verglichen mit Placebo, wie unten gezeigt:

LS Mittlere Änderung im Vergleich zu Placebo in der 4. Woche (95% Konfidenzintervall)	Dysport 500 Einheiten		Dysport 1000 Einheiten	
	Winkel der Spastik	Grad der Spastik	Winkel der Spastik	Grad der Spastik
Ellenbogenbeuger	-11,6* (-20,5, -2,6)	-0,2* (-0,4, 0,0)	-18,2** (-27,7, -8,7)	-0,2* (-0,4, 0,0)
Handgelenksbeuger	-16,5* (-26,5, -6,6)	-0,4* (-0,7, -0,1)	-24,2** (-34,5, -13,9)	-0,6** (-0,9, -0,3)
Fingerbeuger	-21,4* (-36,3, -6,5)	-0,2* (-0,4, 0,0)	-23,5* (-38,2, -8,7)	-0,3** (-0,5, -0,1)

*p<0,05; **p<0,001
LS = Least Square (kleinstes Quadrat)

Für Dysport 1.000 Einheiten betrug die mittlere Änderung des aktiven Bewegungsbereichs (active range of motion, AROM) [95 % Konfidenzintervall] vom Ausgangswert zur 4. Woche im Vergleich zu Placebo: Ellenbogenmuskeln 12,3 Grad [0,6; 24,1], Handgelenksmuskeln 40,8 Grad [6,2; 75,4] und Finger Muskeln 18,1 Grad [4,6; 31,5]. Die entsprechenden Ergebnisse für Dysport 500 Einheiten betragen: Ellenbogenmuskeln 4,5 Grad [-8,2; 17,1], Handgelenksmuskeln 16,4 Grad [-17,8; 50,6], und Finger Muskeln 32,0 Grad [18,2; 45,7].

In einer nachfolgenden unverblindeten Erweiterungsstudie (N=352) wurde die erneute Behandlung anhand der klinischen Bedürfnisse nach mindestens 12 Wochen festgelegt. Dosierungen von mehr als 1.000 Einheiten bis zu 1.500 Einheiten waren zulässig, wenn ebenfalls in die Schultermuskeln injiziert wurde (N=57). Patienten mit gleichzeitig bestehender Spastik der unteren Extremitäten konnten Injektionen von 500 Einheiten Dysport in die betroffenen unteren Extremitäten erhalten, zusätzlich zu den 1.000 Einheiten in die oberen Extremitäten, mit einer Maximaldosis von 1.500 Einheiten. Nach wiederholter Verabreichung bleibt die Wirksamkeit von Dysport über den Beobachtungszeitraum von bis zu 1 Jahr erhalten. Die Bewertung erfolgt anhand von MAS (wie durch die Responder-Raten im Bereich von 75% bis 80% für die PTMG in der unverblindeten Studie im Vergleich zu 75% in der placebokontrollierten Studie nachgewiesen) bei Injektion in die Muskeln der oberen Extremitäten. Die Wirkung von Dysport blieb ebenfalls erhalten oder verbesserte sich bezogen auf Spastik (Tardieu-Skala), AROM und Erleichterung des Anbringens einer Schiene. Dosierungen von mehr als 1.000 Einheiten bis zu 1.500 Einheiten wurden nur verabreicht, wenn in die Schultermuskeln injiziert wurde und beeinflussten daher nur diejenigen Endpunkte, bei denen die Schultermuskeln eingeschlossen waren.

Untere Extremitäten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dysport für die Behandlung der Spastik der unteren Extremitäten wurde in einer pivotalen randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. In der Studie waren 385 Patienten (255 mit Dysport und 130 mit Placebo behandelte Patienten) mit Spastik der unteren Extremitäten nach einem Schlaganfall oder einer Hirnverletzung eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war der für das Sprunggelenk bewertete Wert auf der Modifizierten Ashworth-Skala (MAS).

Das Gesamtvolumen von 7,5 ml entweder 1.000 Einheiten Dysport (N=127), 1.500 Einheiten Dysport (N=128) oder Placebo (N=128) wurde zwischen den Muskeln Gastrocnemius und Soleus sowie mindestens einem weiteren Muskel der unteren Extremitäten entsprechend der klinischen Einordnung aufgeteilt.

Bei der Bewertung des Sprunggelenks bei gestrecktem Knie (alle Plantarflexoren involviert) anhand von MAS wurde eine statistisch signifikante Verbesserung für 1.500 Einheiten beobachtet. Bei der Bewertung des Sprunggelenks bei gebeugtem Knie (alle Plantarflexoren außer Gastrocnemius involviert) anhand von MAS wurde eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl für 1.000 Einheiten als auch für 1.500 Einheiten beobachtet.

Verbesserungen bei der Spastik des Sprunggelenks wurden ebenfalls bei Verwendung der Tardieu-Skala (TS) nachgewiesen, mit signifikanten Verbesserungen im Schweregrad der Spastik, die sowohl bei Dosierungen von 1.000 Einheiten als auch bei 1.500 Einheiten beobachtet wurden. Die Dysport Behandlung war bei beiden Dosierungen auch mit einer statistisch signifikanten klinischen Verbesserung, gemessen anhand des Werts für das globale Arzturteil (Physician Global Assessment, PGA), verbunden.

Nach dem Abschluss dieser Studie traten 345 Patienten in eine unverblindete Erweiterungsstudie ein, in der die erneute Behandlung mit Dysport 1.000 Einheiten oder 1.500 Einheiten anhand der klinischen Bedürfnisse festgelegt wurde. Patienten mit gleichzeitig bestehender Spastik der oberen Extremitäten konnten Injektionen von 500 Einheiten Dysport in die betroffenen oberen Extremitäten erhalten, zusätzlich zu den 1.000 Einheiten in die unteren Extremitäten, mit einer Maximaldosis von 1.500 Einheiten. Verbesserungen bei den Wirksamkeits-Parametern (MAS, PGA, TS), die nach 4 Wochen doppelblinder Behandlung mit Dysport in den unteren Extremitäten erkennbar waren, verbesserten sich kontinuierlich während der erneuten Behandlungen. Verbesserungen der Geschwindigkeit beim Gehen traten nach einer einzelnen Behandlung in der doppelblinden Studie nicht auf, wurden allerdings nach erneuten Behandlungen beobachtet.

Symptomatische Behandlung einer fokalen Spastik der oberen Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dysport zur Behandlung der Spastik der oberen Extremität bei Kindern wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie untersucht. In dieser Studie wurden Dosen von 8 Einheiten/kg und 16 Einheiten/kg in der ausgewählten oberen Extremität mit einer Niedrigdosis-Kontrollgruppe mit 2 Einheiten/kg verglichen. In der Studie wurden insgesamt 212 Patienten (sowohl mit Botulinumtoxin vorbehandelt als auch nicht vorbehandelt) mit Spastik der oberen Extremitäten aufgrund einer Zerebralparese (MAS \geq 2 in der PTMG) randomisiert.

Nach der Erstbehandlung konnten bis zu 3 weitere Dysport-Behandlungen mit geplanten Dosen von entweder 8 Einheiten/kg oder 16 Einheiten/kg durchgeführt werden, wobei der Prüfarzt entscheiden konnte, die Dosis zu erhöhen oder zu verringern (ohne jedoch 16 Einheiten/kg zu überschreiten).

Die Dysport-Gesamtdosis wurde intramuskulär in die betroffenen Muskeln der oberen Extremität injiziert, welche die PTMG der Ellbogenbeuger oder Handgelenksbeuger sowie andere Muskeln der oberen Extremitäten entsprechend des Erkrankungsbilds enthielten. An einer einzelnen Injektionsstelle durften nicht mehr als 0,5 ml verabreicht werden. Jedoch war mehr als eine Injektionsstelle pro Muskel erlaubt.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die mittlere Änderung der MAS in der PTMG in Woche 6 im Vergleich zu Baseline. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren der mittlere PGA-Wert und der mittlere Wert für die Zielerreichung (Goal Attainment Scale, GAS) in Woche 6.

Änderung der MAS vs. Baseline in Woche 6 und Woche 16 in der PTMG und PGA und GAS in Woche 6 und Woche 16 – erster Behandlungszyklus (randomisierte Gruppe)

	Dysport 2 U/kg (N=71)	Dysport 8 U/kg (N=70)	Dysport 16 U/kg (N=71)
PTMG MAS-Wert			
Woche 6			
LS mittlere Änderung (95% CI)	-1,4 (-1,7, -1,2)	-1,9 (-2,1, -1,6)	-2,2 (-2,4, -2,0)
Unterschied zu 2 U/kg (95% CI)		-0,4 (-0,8, -0,1)	-0,8 (-1,1, -0,5)
p-Wert		0,0093	<0,0001
Woche 16			
LS mittlere Änderung (95% CI)	-0,9 (-1,2, -0,7)	-1,3 (-1,5, -1,0)	-1,5 (-1,7, -1,2)
Unterschied zu 2 U/kg (95% CI)		-0,3 (-0,7, 0,0)	-0,8 (-1,1, -0,5)

p-Wert		0,0573	0,0008
MAS Responder, Woche 6 Verbesserung \geq 1 Anzahl Patienten (%) Odds Ratio vs. 2 U/kg (95% CI) p-Wert	56 (78,9)	61 (87,1) 1,7 (0,7, 4,2) 0,2801	66 (93,0) 4,6 (1,4, 15,4) 0,0132
Verbesserung \geq 2 Anzahl Patienten (%) Odds Ratio vs. 2 U/kg (95% CI) p-Wert	32 (45,1)	47 (67,1) 2,4 (1,2, 4,8) 0,0129	55 (77,5) 4,3 (2,0, 9,0) 0,0001
Verbesserung \geq 3 Anzahl Patienten (%) Odds Ratio vs. 2 U/kg (95% CI) p-Wert	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
PGA-Wert Woche 6 LS Mittelwert (95% CI) Unterschied zu 2 U/kg (95% CI) p-Wert	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
Woche 16 LS Mittelwert (95% CI) Unterschied zu 2 U/kg (95% CI) p-Wert	1,6 (1,3, 1,8)	1,5 (1,3, 1,8) -0,1 (-0,4, 0,3) 0,7797	1,7 (1,5, 2,0) 0,2 (-0,2, 0,5) 0,3880
Gesamter GAS-Wert [a] Woche 6 LS Mittelwert (95% CI) Unterschied zu 2 U/kg (95% CI) p-Wert	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
Woche 16 LS Mittelwert (95% CI) Unterschied zu 2 U/kg (95% CI) p-Wert	53,3 (50,6, 56,1)	52,8 (50,1, 55,6) -0,5 (-4,3, 3,3) 0,7862	54,6 (51,8, 57,4) 1,3 (-2,5, 5,0) 0,5039
LS=least square (kleinstes Quadrat) U=Einheiten PTMG: primäre Zielmuskelgruppe (primary target muscle group – Ellbogenbeuger oder Handgelenksbeuger) [a] Der GAS-Wert misst den Fortschritt in Bezug auf die Ziele, die bei Baseline aus einer Liste von zwölf Kategorien ausgewählt wurden. Die vier am häufigsten gewählten primären Ziele waren Reichweite, Greifen und Loslassen, Verwendung der Extremität als unterstützende Hand zur Stabilisierung, verstärkte Einbeziehung des betroffenen Arms in alltägliche Aktivitäten.			

Anhand der Tardieu Skala wurde eine Verbesserung der Spastik der PTMG der Ellbogenbeuger und Handgelenksbeuger beobachtet.

Der Stoppwinkel (Catch, Xv3) war für den Ellbogenbeuger in der Dysport-Gruppe mit 8 Einheiten/kg und 16 Einheiten/kg in Woche 6 und Woche 16 signifikant verbessert im Vergleich zur 2 Einheiten/kg-Dosis. Der Grad der Spastik (Y) war in der Dysport-Gruppe mit 16 Einheiten/kg in Woche 6 und Woche 16 statistisch signifikant, nicht jedoch für Dysport 8 Einheiten/kg.

Der Stoppwinkel (Catch, Xv3) für den Handgelenksbeuger und der Grad der Spastik (Y) war in der Dysport-Gruppe mit 16 Einheiten/kg in Woche 6 signifikant verbessert, nicht jedoch in Woche 16. Für die Dysport-Dosis von 8 Einheiten/kg wurde kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich zu Dysport 2 Einheiten/kg gezeigt.

Die Ergebnisse des primären und sekundären Endpunkts wurden zusätzlich durch positive Ergebnisse in der Lebensqualität (Modul zur Zerebralparese des Paediatric Quality of Life Inventory) unterstützt.

Im ersten Behandlungszyklus hatten die meisten Dysport-Patienten nach 28 Wochen eine nachfolgende Behandlungssitzung (62,3 % in der Dysport 8 Einheiten/kg-Gruppe und 61,4% in der 16 Einheiten/kg-Gruppe). Bei mehr als 24% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen war bis Woche 34 noch keine Wiederbehandlung erforderlich.

Symptomatische Behandlung der dynamischen Spitzfußstellung (Equinovalgus-Deformität) infolge Spastik bei Patienten (ab 2 Jahren) mit infantiler Zerebralparese

Eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie (Y-55-52120-141) wurde bei Kindern mit dynamischer Spitzfußstellung (Equinovalgus-Deformität) aufgrund einer Spastik durch Zerebralparese durchgeführt. Insgesamt wurden 235 Patienten (sowohl mit Botulinumtoxin vorbehandelt als auch nicht vorbehandelt) mit einem Grad von 2 oder höher auf der Modifizierten Ashworth-Skala (MAS) eingeschlossen, um 10 Einheiten Dysport/kg/Bein, 15 Einheiten Dysport/kg/Bein oder Placebo zu erhalten. 41 % der Patienten wurden bilateral behandelt, was eine Gesamtdosis Dysport von entweder 20 Einheiten/kg oder 30 Einheiten/kg ergab. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die mittlere Änderung von der Basislinie auf der MAS für die Plantarflexoren des oberen Sprunggelenks in der 4. Woche. Sekundäre Wirksamkeitsvariablen waren die durchschnittlichen Werte für das globale Arzturteil (Physician Global Assessment, PGA) und den Zielerreichungsgrad (Goal Attainment Scaling, GAS) in der 4. Woche. Die Patienten wurden nach der Behandlung für mindestens 12 Wochen bis zu maximal 28 Wochen nachverfolgt. Nach Abschluss dieser Studie wurde den Patienten der Eintritt in eine unverblindete Erweiterungsstudie (Y-55-52120-147) angeboten.

MAS-Änderung von der Basislinie in der 4. und der 12. Woche, PGA und GAS in der 4. und der 12. Woche (ITT (intention-to-treat)-Population)

Parameter	Placebo (N=77)	Dysport	
		10 Einh./kg/Bein (N=79)	15 Einh./kg/Bein (N=79)
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den MAS Wert der Plantarflexoren des oberen Sprunggelenks			
4. Woche	-0,5	-0,9 **	-1,0 ***
12. Woche	-0,5	-0,8 *	-1,0 ***
LS durchschnittlicher Wert für PGA zum Ansprechen auf die Behandlung			
4. Woche	0,7	1,5 ***	1,5 ***
12. Woche	0,4	0,8 *	1,0 **
LS durchschnittlicher GAS Wert [a]			
4. Woche	46,2	51,5 ***	50,9 **
12. Woche	45,9	52,5 ***	50,5 *
*p≤ 0,05; **p≤ 0,003; ***p≤ 0,0006 verglichen mit Placebo; LS=least square (kleinstes Quadrat) [a] Der GAS Wert misst den Fortschritt in Bezug auf die Ziele, die an der Basislinie aus einer Liste von zwölf Kategorien ausgewählt wurden. Die fünf am häufigsten gewählten Ziele waren ein verbessertes Gehmuster (70,2 %), verbessertes Gleichgewicht (32,3 %), verringerte Häufigkeit von Stürzen (31,1 %), verringerte Häufigkeit zu stolpern (19,6 %) und verbesserte Ausdauer (17,0 %).			

Bewertet anhand der Tardieu-Skala wurde eine Verbesserung der Spastik der Plantarflexoren des oberen Sprunggelenks beobachtet. Der Grad der Spastik (Y) war in beiden Dysport Behandlungsgruppen, sowohl für 10 Einheiten/kg/Bein als auch für 15 Einheiten/kg/Bein, in der 4. und der 12. Woche gegenüber Placebo statistisch signifikant verbessert. Der Stoppwinkel (Catch, Xv3) war signifikant verbessert für die Dysport-Gruppe mit 10 Einheiten/kg/Bein in der 12. Woche sowie für die Dysport-Gruppe mit 15 Einheiten/kg/Bein in der 4. und der 12. Woche.

Beide Dysport Behandlungsgruppen, 10 Einheiten/kg/Bein und 15 Einheiten/kg/Bein, zeigten eine signifikante Verbesserung gegenüber der Basislinie beim Gesamtwert auf der Ganganalyse-Skala (Observational Gait Scale, OGS) in der 4. Woche verglichen mit Placebo. Weiterhin sprach ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten auf die Behandlung (Responder) hinsichtlich des initialen Fußkontakts auf der OGS in der 4. und der 12. Woche an.

Eltern füllten das Modul zum spezifischen Befinden bei Zerebralparese aus dem Inventar zur Pädiatrischen Lebensqualität (Paediatric Quality of Life Inventory) aus. Dabei gab es eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber der Basislinie hinsichtlich der Ermüdung in der 12. Woche in den Dysport Behandlungsgruppen 10 Einheiten/kg/Bein und 15 Einheiten/kg/Bein gegenüber Placebo. In den anderen Unterskalen wurden keine weiteren statistisch signifikanten Verbesserungen beobachtet.

Nach dem Abschluss dieser Studie traten 216 Patienten in eine unverblindete Studie (Y 55 52120-147) ein, wo sie eine erneute Behandlung basierend auf dem klinischen Bedarf erhalten konnten. Es war zulässig, sowohl in distale (Gastrocnemius, Soleus und Tibialis posterior) als auch in proximale (ischiochrurale Muskeln und Hüftadduktoren) Muskeln zu injizieren, einschließlich kombinierte Injektionen. Die Wirksamkeit wurde über wiederholte Behandlungen und einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr beobachtet, bewertet anhand von MAS, PGA und GAS.

Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, pivotale klinische Studien bei Patienten mit Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität durchgeführt (CONTENT1 und CONTENT2). Alle Patienten führten bereits eine Katheterisierung durch, um ihre Blase regelmäßig zu entleeren, und waren mit oralen Therapien nicht ausreichend behandelt. Die Patienten waren in Bezug auf eine vorherige Therapie in den Detrusor-Muskel entweder mit Botulinumtoxin vorbehandelt oder nicht vorbehandelt. Über beide Studien hinweg wurden insgesamt 485 Patienten randomisiert, davon 341 mit Rückenmarksverletzung und 144 mit Multipler Sklerose, und erhielten entweder Dysport 600 Einheiten (N=162), Dysport 800 Einheiten (N=161) oder Placebo (N=162). Die Behandlung wurde zystoskopisch in Form von 30 gleichmäßig verteilten Injektionen in den Detrusor-Muskel verabreicht, wobei das Trigonum vermieden wurde. Die Gabe von prophylaktischen Antibiotika wurde mindestens 3 Tage vor der Behandlung mit Dysport begonnen und für mindestens 3 Tage danach fortgesetzt. Nach der ersten Behandlung konnten die Patienten weitere Behandlungen mit Dysport 600 Einheiten oder Dysport 800 Einheiten erhalten, sofern sie die Kriterien für eine wiederholte Behandlung erfüllten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der wöchentlichen Harninkontinenz-Episoden vom Studienbeginn bis Woche 6. Zu den sekundären Endpunkten gehörten der Anteil der Patienten, bei denen in Woche 6 keine Harninkontinenz-Episoden mehr auftraten (100 %ige Reduktion), die Veränderung des Volumens pro Entleerung vom Studienbeginn bis Woche 6, verschiedene urodynamische Parameter (Füllungszystometrie), sowie die vom Patienten berichtete inkontinenzspezifische Lebensqualität (I-QOL – Urinary Incontinence Quality of Life Scale; beinhaltet Vermeidung und einschränkendes Verhalten, psychosoziale Auswirkungen und soziales Schamgefühl) und die Gesamtbeurteilung des Behandlungserfolgs.

Die Ergebnisse der gepoolten pivotalen Zulassungsstudien sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Primäre und sekundäre Endpunkte in gepoolten pivotalen Studien (randomisierte Population)

	Placebo (N=162)	Dysport 600 U (N=162)	Dysport 800 U (N=161)
Wöchentliche Harninkontinenz-Episoden			
Woche 2			
LS mittlere Änderung (SE)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Differenz zu Placebo (95% KI)		-8,6 (-12,2; -4,9)	-10,6 (-14,3; -7,0)
p-Wert		<0,0001	<0,0001
Woche 6			

LS mittlere Änderung (SE) Differenz zu Placebo (95% KI) p-Wert	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3) -10,0 (-13,5; -6,5) <0,0001	-23,6 (1,3) -10,9 (-14,4; -7,4) <0,0001
Woche 12 LS mittlere Änderung (SE) Differenz zu Placebo (95% KI) p-Wert	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5) -11,3 (-15,2; -7,3) <0,0001	-22,8 (1,5) -13,6 (-17,6; -9,7) <0,0001
Keine Harninkontinenz-Episoden, Woche 6 [a] Anteil der Probanden Odds Ratio vs. Placebo (95% KI) p-Wert	2,9 %	36,1 % 18,9 (6,9; 51,9) <0,0001	28,8 % 15,5 (5,6; 42,9) <0,0001
Maximale zystometrische Kapazität (ml), Woche 6 [b] LS mittlere Änderung (SE) Differenz zu Placebo (95% KI) p-Wert	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6) 168,5 (132,4; 204,7) <0,0001	175,8 (13,7) 179,8 (143,5; 216,1) <0,0001
Keine unwillkürlichen Detrusorkontraktionen, Woche 6 [b] Anteil der Probanden Odds Ratio vs. Placebo (95% KI) p-value	6,6 %	44,0 % 11,9 (5,3; 26,6) <0,0001	55,0 % 18,6 (8,3; 41,7) <0,0001
Volumen bei der ersten unwillkürlichen Detrusorkontraktion (ml), Woche 6 [b] LS mittlere Änderung (SE) Differenz zu Placebo (95% KI) p-Wert	12,3 (14,7)	166,4 (14,4) 154,1 (116,0; 192,1) <0,0001	191,2 (14,6) 178,9 (140,4; 217,5) <0,0001
Maximaler Detrusordruck während der Harnspeicherung (cmH₂O), Woche 6 [b] LS mittlere Änderung (SE) Differenz zu Placebo (95% KI) p-Wert	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2) -28,2 (-34,0; -22,3) <0,0001	-35,4 (2,2) -30,4 (-36,3; -24,5) <0,0001
I-QOL Gesamtscore [c], Woche 6 LS mittlere Änderung (SE) Differenz zu Placebo (95% KI) p-Wert	7,1 (1,8)	22,1 (1,8) 15,0 (10,4; 19,6) <0,0001	22,2 (1,7) 15,1 (10,5; 19,7) <0,0001
I-QOL = Incontinence Quality of Life; LS = least square (kleinstes Quadrat); SE = standard error (Standardfehler)			
[a] Der Anteil der Patienten, bei denen in Woche 6 eine Verringerung der Inkontinenz-Episoden um mindestens 75 % gegenüber dem Ausgangswert erreicht wurde, betrug 62,5 % bzw. 57,6 % in den Gruppen mit Dysport 600 Einheiten bzw. 800 Einheiten im Vergleich zu 15,0 % in der Placebogruppe. Die entsprechenden Anteile, die einen Rückgang von mindestens 50 % erreichten, betrugen 73,6 % und 67,6 % gegenüber 34,3 %.			
[b] Basierend auf der urodynamischen Population (N=447), da studienspezifische urodynamische Untersuchungen nicht bei allen Patienten durchgeführt wurden: N=148 (Placebo), N=153 (Dysport 600 Einheiten), N=146 (Dysport 800 Einheiten)			
[c] Die I-QOL-Gesamtskala reicht von 0 (maximale Probleme) bis 100 (überhaupt keine Probleme). Der MID (minimal important difference) für den I-QOL-Gesamtscore beträgt 11 Punkte in der Population mit neurogener Detrusorhyperaktivität. Signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wurden auch für jeden einzelnen Bereichsscore (Vermeidung und einschränkendes Verhalten, psychosoziale Auswirkungen und soziales Schamgefühl) beobachtet.			

Signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo wurden in den beiden Dysport-Gruppen auch beim Volumen pro Entleerung und den urodynamischen Parameter der Detrusor-Compliance beobachtet. Zusätzlich zur inkontinenzspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem I-QOL gemessen wurde, zeigte die vom Patienten berichtete Gesamtbeurteilung des Behandlungserfolgs, gemessen anhand der 7-Punkte-Bewertungsskala (von "sehr viel besser" bis "sehr viel schlechter"), ein signifikant besseres Ansprechen auf die Dysport-Behandlung im Vergleich zu Placebo.

Bei allen Wirksamkeitsendpunkten zeigten die Patienten eine konsistente Reaktion auf die erneute Behandlung mit Dysport; 426, 217 und 76 Patienten erhielten mindestens eine, zwei oder drei Behandlungen mit Dysport. Der mittlere Rückgang der wöchentlichen Harninkontinenz-Episoden in Woche 6 über die Dysport-Zyklen hinweg betrug -21,2 bis -22,3 für Dysport 600 Einheiten und -21,3 bis -23,7 für Dysport 800 Einheiten.

Die mediane Zeit bis zur erneuten Behandlung betrug 39 bis 47 Wochen nach der ersten Dysport-Behandlung, obwohl mehr als 40 % der Probanden bis 48 Wochen nicht erneut behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die hinreichenden pharmakokinetischen Untersuchungen am Tier sind dadurch erschwert, dass das Neurotoxin eine hohe Wirkpotenz entwickelt, die anzuwendenden Dosen sehr klein sind und die Markierung des Neurotoxins zur Erzeugung einer ausreichend hohen spezifischen Aktivität sehr schwer ist.

Absorption / Distribution

Die pharmakologischen Effekte, die nach oraler und parenteraler Verabreichung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A beim Menschen beobachtet werden, zeigen, dass das Neurotoxin aus dem Gastrointestinaltrakt und Muskelgewebe umfangreich absorbiert wird.

Das Neurotoxin diffundiert von der Applikationsstelle in das benachbarte Gewebe. Der Umfang der Diffusion ist von den anatomischen Gegebenheiten (Aponeurosen und Faszien stellen ein mechanisches Hindernis dar), vom Injektionsvolumen und von der Dosis abhängig (je größer das Injektionsvolumen und je höher die Dosis, desto ausgeprägter und häufiger sind die unerwünschten Wirkungen, die aus der Toxinverbreitung resultieren).

Das Neurotoxin, das in die Nervenfortsätze der motorischen Nervenzellen aufgenommen wird, wird intraaxonal retrograd transportiert. Radioaktiv markiertes Material wurde im Soma der Motoneurone im Rückenmark nachgewiesen, aber ohne funktionelle Aktivität des Materials. Dagegen konnte das Neurotoxin nicht in den sensiblen Nervenfasern gefunden werden.

Autoradiographische Untersuchungen unter Anwendung des ¹²⁵I markierten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A zeigten, dass die Radioaktivität nach Verabreichung niedrigerer Dosen des Neurotoxins auf die motorischen Endplatten an bzw. in der Nähe der Applikationsstelle beschränkt ist. Höhere Dosen führten zur breiteren Verteilung des Neurotoxins mit darauf folgender Paralyse von Muskeln, die von der Injektionsstelle entfernt lagen.

Untersuchungen zu Dosis/Zeit/Wirkungsbeziehungen an Affen zeigten, dass die Wirkung bei niedriger Dosierung mit einer Latenz von 2 bis 3 Tagen nach Injektion auftrat. Die Wirkdauer schwankte zwischen 2 Wochen und 8 Monaten. Ähnliche Dosis/Zeit/Wirkungsbeziehungen wurden auch am Menschen beobachtet.

Metabolismus / Elimination

Untersuchungen zum Metabolismus und zur Ausscheidung des Neurotoxins liegen nicht vor. Es wird angenommen, dass das Neurotoxin möglicherweise durch extra- und intrazelluläre Proteolyse abgebaut wird. Es wird vermutet, dass die durch Proteolyse im Zellinnern entstandenen Aminosäuren in den eigenen Aminosäuren-Pool aufgenommen werden könnten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Intramuskuläre Anwendung (quergestreifte Muskulatur)

Eine chronische Toxizitätsstudie, die an Ratten mit bis zu 12 Einheiten/Tier durchgeführt wurde, ergab keine Anzeichen für eine systemische Toxizität. Studien zur Reproduktionstoxizität an trächtigen Ratten und Kaninchen während der Organogenese (d. h. von Tag 6 der Tragzeit bis zu Tag 17 bzw. Tag 19), bei denen jeweils täglich über den Zeitraum von 12 Tagen *Clostridium botulinum* Toxin Typ

A in Dosen von 6,6 Einheiten/kg (d. h. insgesamt 79 Einheiten/kg) bzw. über den Zeitraum von 14 Tagen 3 Einheiten/kg (d. h. insgesamt 42 Einheiten/kg) intramuskulär angewendet wurde, ergaben keine embryonale/fetale Toxizität. Bei höheren Dosen wurde bei beiden Spezies eine mütterliche Toxizität, die mit ausbleibender Einnistung verbunden war, beobachtet. *Clostridium botulinum* Toxin Typ A zeigte keine teratogenen Eigenschaften, weder bei Ratten noch bei Kaninchen; auch in prä- und postnatalen Studien der F1-Generation bei Ratten wurden keine Effekte beobachtet. Die Fertilität war bei männlichen und weiblichen Tieren aufgrund eingeschränkten Paarungsvermögens vermindert, was bei hohen Dosen durch Paralyse von Muskeln sekundär bedingt ist.

In einer Studie zur juvenilen Toxizität, in der Ratten vom Zeitpunkt der Entwöhnung am 21. postnatalen Tag bis zur 13. Lebenswoche, was einer kindlichen Alterspanne von 2 Jahren bis ins junge Erwachsenenalter entspricht, wöchentlich behandelt wurden (11 Verabreichungen über 10 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von etwa 33 Einheiten/kg) zeigten sich keine unerwünschten Effekte auf postnatales Wachstum (einschließlich Evaluierung des Skelettsapparates), reproduktive und neurologische Entwicklung sowie keine Verhaltensänderungen.

Wirkungen aus nichtklinischen Reproduktions-, juvenilen und chronischen Toxizitätsstudien waren auf mit dem Wirkmechanismus von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A zusammenhängende Änderungen am injizierten Muskel begrenzt.

Am Auge von Kaninchen trat nach Anwendung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A keine Augenreizung auf.

Anwendung im Detrusor-Muskel

In Studien zur Toxizität bei einmaliger Verabreichung in Ratten und Affen wurden bei keiner der getesteten Dosen *Clostridium botulinum* Toxin Typ A-bezogene Befunde in der Blase festgestellt. Bei Dosen oberhalb der NOAEL (*no observed adverse effect level*) von 67 Einheiten/kg bei Ratten und 40 Einheiten/kg bei Affen wurden bei beiden Tierarten Körpergewichtsverlust, verminderte Aktivität und Anzeichen von Atemnot festgestellt. Diese Anzeichen weisen auf eine systemische Toxizität hin, die auch in nichtklinischen Studien zur Bewertung der Sicherheit von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A in quergestreiften Muskeln beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat und 125 µg Humanalbumin.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung unter Auflösungsvorschrift aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sind keine Kompatibilitätsstudien mit anderen Arzneimitteln, außer den unter Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung unter Auflösungsvorschrift genannten, durchgeführt worden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Pulvers im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung:

Nach Rekonstitution wurde die Haltbarkeit bei 2°C - 8°C für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Injektionslösung sofort angewendet werden. Wenn sie nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Lagerung verantwortlich, die nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C betragen sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Gebrauchsfertige Injektionslösung bei 2°C - 8°C maximal 24 Stunden aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe mit Plastikabdeckung.

Originalpackung mit 1 bzw. 2 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Auflösungsvorschrift

Das Herstellen der gebrauchsfertigen Dysport-Injektionslösung erfolgt direkt nach Entnahme aus dem Kühlschrank (siehe Abschnitt 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung).

Die Anweisungen zur Rekonstitution sind spezifisch für die Durchstechflasche mit 500 Einheiten.

Diese Volumina liefern Konzentrationen, die spezifisch für die Anwendung für jede der Indikationen sind, mit Ausnahme der Indikation Harninkontinenz infolge neurogener Detrusorhyperaktivität, für die es spezifische Anweisungen gibt.

Erhaltene Dosis in Einheiten pro ml	Lösungsmittel* pro Durchstechflasche mit 500 Einheiten
500 Einheiten	1 ml
200 Einheiten	2,5 ml
100 Einheiten	5 ml

* Konservierungsmittelfreie 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung

Für die Behandlung der oberen Extremitäten oder einer dynamischen Spitzfußstellung infolge Spastik bei Patienten mit infantiler Zerebralparese, bei der anhand der Einheiten pro Körpergewicht dosiert wird, kann eine weitere Verdünnung notwendig sein, um das endgültige Volumen für die Injektion zu erreichen.

Anleitung zur Verdünnung bei Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität:

Bei der Zubereitung ist darauf zu achten, dass die erforderlichen 15 ml rekonstituiertes Dysport zur Injektion gleichmäßig auf zwei 10-ml-Spritzen aufgeteilt werden, wobei jede Spritze 7,5 ml rekonstituiertes Dysport in derselben Konzentration enthält.

Nach der Rekonstitution in der Spritze sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Verdünnungsanleitung unter Verwendung von 500 Einheiten-Durchstechflaschen

• **Für eine Dosis von 600 Einheiten:** Rekonstituieren Sie zwei 500 Einheiten-Durchstechflaschen mit je 2,5 ml konservierungsmittelfreier 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung. In die erste 10-ml-Spritze 1,5 ml aus der ersten Durchstechflasche und in die zweite 10-ml-Spritze 1,5 ml aus der zweiten Durchstechflasche aufziehen. Geben Sie anschließend 6 ml konservierungsmittelfreie 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in jede Spritze und mischen Sie diese vorsichtig.

Daraus ergeben sich zwei 10-ml-Spritzen mit jeweils 7,5 ml, die insgesamt 600 Einheiten rekonstituiertes Dysport beinhalten.

• **Für eine Dosis von 800 Einheiten:** Rekonstituieren Sie zwei 500 Einheiten-Durchstechflaschen mit je 2,5 ml konservierungsmittelfreier 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung. In die erste 10-ml-Spritze 2 ml aus der ersten Durchstechflasche und in die zweite 10-ml-Spritze 2 ml aus der zweiten Durchstechflasche aufziehen. Geben Sie anschließend 5,5 ml konservierungsmittelfreie 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in jede Spritze und mischen Sie diese vorsichtig. Daraus ergeben sich zwei 10-ml-Spritzen mit jeweils 7,5 ml, die insgesamt 800 Einheiten rekonstituiertes Dysport beinhalten.

Beseitigung

Clostridium botulinum Toxin ist sehr empfindlich gegenüber Hitze und Chemikalien.

Verschüttetes Dysport-Pulver muss mit einem saugfähigen Tuch, das mit verdünnter Hypochlorit-Lösung (1 % freies Chlor) getränkt wurde, aufgewischt werden.

Verschüttete Dysport-Injektionslösung muss mit einem trockenen, saugfähigen Tuch aufgewischt werden.

Die verunreinigten Oberflächen sollten mit einem saugfähigen Tuch, das mit verdünnter Hypochlorit-Lösung (1 % freies Chlor) getränkt wurde, gereinigt und anschließend trockengerieben werden.

Falls eine Durchstechflasche zerbrochen ist, sollten die Glasscherben vorsichtig gesammelt und das Pulver bzw. die Flüssigkeit wie oben angegeben aufgewischt werden, wobei Hautverletzungen vermieden werden müssen.

Nach Hautkontakt mit dem Produkt muss die betroffene Hautfläche erst mit verdünnter Hypochlorit-Lösung (1 % freies Chlor), dann gründlich unter fließendem Wasser gewaschen werden.

Nach Augenkontakt mit dem Produkt muss das betroffene Auge gründlich unter fließendem Wasser oder mit einer dafür geeigneten Augenspülung gespült werden.

Im Fall einer Verletzung des Anwenders (durch Schnitt oder Injektion) sollte wie oben angegeben vorgegangen werden. Abhängig von der injizierten Dosis sollten entsprechende medizinische Maßnahmen ergriffen werden.

Empfehlungen für die Beseitigung der kontaminierten Gegenstände

Injektionsnadeln, Injektionsspritzen und Durchstechflaschen - die nicht geleert werden sollten - müssen in einen geeigneten Behälter, der nach Gebrauch der Müllverbrennung zugeführt wird, entsorgt werden.

Kontaminierte Materialien (saugfähige Tücher, Handschuhe, Glasscherben) sollten in einem für spitze Gegenstände geeigneten Behälter der Müllverbrennung zugeführt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

Vertrieb in Österreich:
Pharma Logistik Austria GmbH
Feldgasse 19
4600 Wels

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 2-00212

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. März 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.