

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dysport® 300 Einheiten/500 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 300 bzw. 500 Einheiten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Zur symptomatischen Alternativbehandlung von idiopathischem **Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien**.
- Zur symptomatischen Behandlung einer **zervikalen Dystonie** (Torticollis spasmodicus) mit Beginn im Erwachsenenalter.
- Zur symptomatischen Behandlung einer **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 einer **fokalen Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten** bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren

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

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

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.

Dysport darf nur von Ärzten angewendet werden, die in der Behandlung mit *Clostrid-*

ium botulinum Toxin Typ A in der jeweiligen Indikation Erfahrungen besitzen und die erforderliche Ausstattung zur Verfügung haben.

Dysport darf nach Rekonstitution nur für eine Behandlung pro Patient verwendet werden.

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

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

Bilateraler Blepharospasmus

Bei Behandlungsbeginn insgesamt 40 Einheiten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A pro Auge als Injektion unter die Haut (subkutane Injektion).

Falls erforderlich, kann bei Folgeinjektionen die Dosis auf 60 oder 80 oder maximal 120 Einheiten pro Auge erhöht werden. 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.

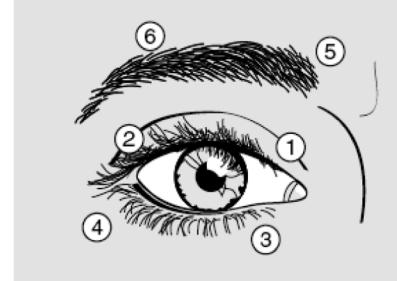
Hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien

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 Levators 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: Es werden jeweils 10 Einheiten medial und 20 Einheiten lateral injiziert.

- 80 Einheiten: Es werden jeweils 20 Einheiten medial und 20 Einheiten lateral injiziert.
- Maximal 120 Einheiten: Es werden jeweils 20 Einheiten medial und 40 Einheiten lateral injiziert.

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 wann 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 spasmus-dicus)**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

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

Art der Anwendung

Strenge 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 sicht-

bare 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

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. Basierend auf den Reaktionen jedes einzelnen Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit in vorhergehenden Behandlungszyklen können, nach Ermessen des Arztes, Dosierungen von mehr als 1.000 Einheiten bis zu 1.500 Einheiten verabreicht werden, wenn zusätzlich zu anderen Muskeln der oberen Extremitäten ebenfalls in die Schultermuskeln injiziert wird. Die empfohlene Gesamtdosis in die ausgewählten Schultermuskeln beträgt bis zu 500 Einheiten.

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

Injizierte Muskeln	Empfohlene Dosis Dysport (Einheiten)
Subscapularis	150–300
Latissimus dorsi	150–300
Gesamtdosis	max. 1.500

Art der Anwendung

Bei der Behandlung einer fokalen Spastik der oberen 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 beispielhaft beschriebenen Muskeln verabreicht.

In den Musculus biceps brachii wird an zwei Stellen injiziert, in alle anderen Muskeln an einer Stelle.

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 Wiederholungs injektion 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.

Siehe unten stehende Tabelle

Art der Anwendung

Bei der Behandlung einer fokalen Spastik der 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.

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 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 Wiederholungs injektion 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.

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.

Muskel	Empfohlene Dosis Dysport (Einheiten)	Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel
Soleus	300–550	2–4
Gastrocnemius		
medialer Kopf	100–450	1–3
lateraler 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

Fokale Spastik bei Kindern, ab 2 Jahren und älter**Fokale Spastik der oberen Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren****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 bilateralem Injektionen darf die maximale Gesamtdosis 21 Einheiten/kg bzw. insgesamt 840 Einheiten pro Behandlungssitzung nicht überschreiten, 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.

Siehe oben stehende Tabelle

Art der Anwendung

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

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.

Fokale Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren**Dosierung**

Die Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von

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 oberen Extremitäten)	

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.

Siehe unten stehende Tabelle

Art der Anwendung

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

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 längere 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.

Fokale Spastik der oberen Extremitäten und bei dynamischer Spitzfußstellung bei Patienten mit infantiler 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.

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 in-

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
Gesamtdosis	bis zu 15 Einheiten/kg/Bein	

dividuellen 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

Siehe Abbildung

Dysport wird wie zuvor beschrieben durch Injektion in den *M. detrusor vesicae* verabreicht.

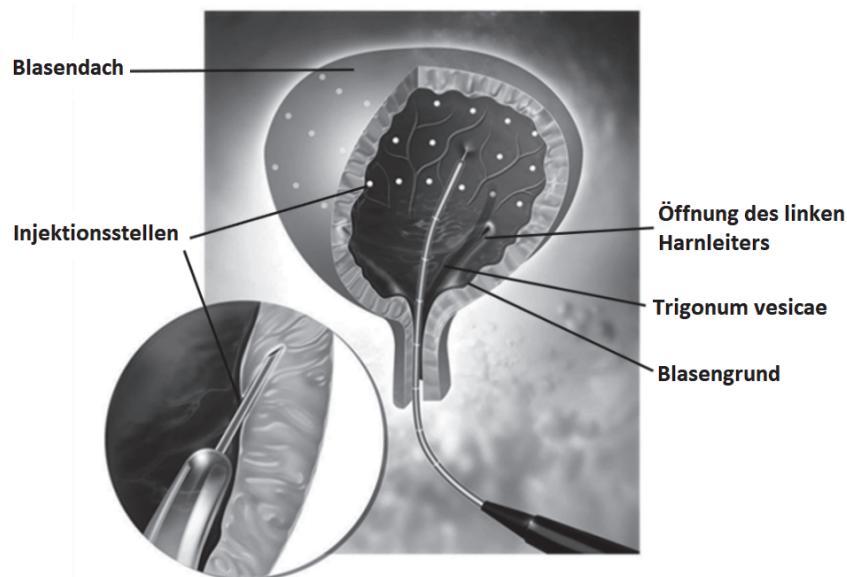
Bei der Behandlung von Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität wird Dysport in 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung rekonstituiert, um eine 15 ml-Lösung mit entweder 600 Einheiten oder 800 Einheiten zu erhalten. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der 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 fortgefahrene 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 abgelaassen 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.

4.3 Gegenanzeigen

Dysport darf nicht angewendet werden bei

- nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen *Clostridium botulinum* Toxin Typ A oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Infektionen an der Injektionsstelle.
- 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 Do-

sen 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 Not-

dienst sofort zu benachrichtigen ist, wenn Schluck-, Sprech- bzw. Atemstörungen auftreten.

Dysport ist ein Arzneimittel zur Behandlung der fokalen Spastik, das für die Anwendung als Teil eines integrierten Ansatzes zur Spastik-Behandlung vorgesehen ist.

Dysport sollte 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 6,3 % und 3,7 % der Patienten in der Dysport- beziehungsweise der Placebo-Gruppe 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.

Wechselhaftes klinisches Ansprechen, wie es bei Folgeinjektionen mit Dysport (und allen anderen Botulinumtoxinen) auftreten kann, ist möglicherweise auf unterschiedliches Vorgehen beim Rekonstituieren, die gewählten Injektionsintervalle, die injizierten Muskeln und eine geringfügig varierende Aktivität des Toxins, bedingt durch die verwendete biologische Testmethode, zurückzuführen.

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

Dysport sollte nur bei Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung einer Spastik, die mit infantiler Zerebralparese assoziiert ist, eingesetzt werden. 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 Schwächezuständen, Dysphagie oder einer Vorgesichte 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 Charakterbezeichnung 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 (z.B. Aminoglykoside; Curare-artige, nicht depolarisierende Blocker), theoretisch 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. Abgesehen von hohen Dosen, die mütterliche Toxizität bewirken, lassen tierexperimentelle Studien nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Dysport darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Es ist nicht bekannt, ob *Clostridium botulinum* Toxin Typ A in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A während der Stillzeit kann daher nicht empfohlen werden.

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

Schwächung der Muskulatur und Ermüdung 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).

Im Allgemeinen unterscheiden sich die beobachteten Nebenwirkungen bei den Indikationen. Bei allen Indikationen sind die häufigsten Nebenwirkungen nach der Behandlung allgemeines Schwächegefühl (Asthenie), Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung und Schmerzen/blauer Fleck an der Injektionsstelle. Diese Nebenwirkungen verschwinden üblicherweise innerhalb von wenigen Wochen der Behandlung. Über Nebenwirkungen, für die eine sich von der Injektionsstelle ausbreitende Toxinwirkung verantwortlich gemacht wird, wurde selten berichtet. Das Risiko für das Auftreten solcher unerwünschter Wirkungen kann reduziert werden, indem die minimal mögliche wirksame Dosis angewendet und die maximale empfohlene Dosis nicht überschritten wird.

Alle Indikationen

Während klinischer Studien trat bei ungefähr 25 % der mit Dysport behandelten Patienten eine unerwünschte Wirkung auf. Die gefundenen Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die aufgrund verschiedener In-

dikationen, einschließlich der nachfolgend im Einzelnen aufgeführten, behandelt wurden.

Siehe Tabelle 1

Zusätzlich wurde über folgende indikations-spezifische Nebenwirkungen berichtet.

Siehe Tabelle 2 bis Tabelle 8

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.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 8

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.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzulegen.

Tabelle 1:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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

Tabelle 2:

Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Gesichtsparese
	Gelegentlich	Lähmung des siebten Hirnnerven
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Ptose
	Häufig	Doppelzehen, trockenes Auge, Tränensekretion verstärkt
	Selten	Ophthalmoplegie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Augenlidödem
	Selten	Entropium

Tabelle 3:

Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Gesichtsparese
Augenerkrankungen	Häufig	Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert
	Gelegentlich	Doppelzehen, Ptose
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.

Tabelle 4:

Fokale Spastik bei Erwachsenen

Obere Extremitäten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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

* Die Häufigkeit der Dysphagie wurde aus den gepoolten Daten der unverblindeten Studien abgeleitet. Dysphagie wurde in den doppelblinden Studien zur Indikation „Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen“ nicht beobachtet.

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: M03AX21

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 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 enzyma-

Tabelle 5:
Fokale Spastik bei Erwachsenen

Untere Extremitäten

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

Tabelle 6:
Fokale Spastik bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren

Obere Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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

Tabelle 7:
Fokale Spastik bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren

Dynamische Spitzfußstellung bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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, Schwellung usw.), Gangstörung, Ermüdung
	Gelegentlich	Asthenie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Sturz

Gleichzeitige Behandlung der oberen Extremitäten und der dynamischen Spitzfußstellung bei Patienten mit infantiler Zerebralparese

Es 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.

Tabelle 8:
Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Harnwegsinfektion ^{a, b}
		Bakteriurie ^a
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
		Hypästhesie

tische Zersetzung der 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) und der erste sekundäre Endpunkt war das globale Arzturteil (Physician Global Assessment, PGA) zum Ansprechen auf die Behandlung. Die Hauptergebnisse, die in der 4. und der 12. Woche erzielt wurden, sind in Tabelle 10 auf Seite 8 dargestellt.

Um die Auswirkungen der Behandlung auf die funktionellen Einschränkungen zu untersuchen, wurden Bewertungen anhand der Disability Assessment Scale (DAS) durchgeführt. Die DAS-Werte der Respondenten für das eigentliche Ziel der Behandlung (intention-to-treat-, ITT-Population) sind unten dargestellt:

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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

Tabelle 9:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Pharynxödem, Atemprobleme)
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Hypästhesie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Muskelatrophie

Tabelle 10:

	4. Woche			12. Woche		
	Placebo (N = 79)	Dysport (500 Einh.) (N = 80)	Dysport (1.000 Einh.) (N = 79)	Placebo (N = 79)	Dysport (500 Einh.) (N = 80)	Dysport (1.000 Einh.) (N = 79)
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus der PTMG auf der MAS	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n = 75	-0,7** n = 76	-0,8** n = 76
LS mittleres PGA zum Ansprechen auf die Behandlung	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n = 75	0,5 n = 76	1,0* n = 76
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus der Handgelenksbeuger auf der MAS	-0,3 n = 54	-1,4** n = 57	-1,6** n = 58	-0,3 n = 52	-0,7* n = 54	-0,9* n = 56
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus der Fingerbeuger auf der MAS	-0,3 n = 70	-0,9* n = 66	-1,2** n = 73	-0,1 n = 67	-0,4* n = 62	-0,6* n = 70
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus der Ellenbogenbeuger auf der MAS	-0,3 n = 56	-1,0* n = 61	-1,2** n = 48	-0,3 n = 53	-0,7* n = 58	-0,8* n = 46
Mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus des Schulterstreckers auf der MAS (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;

LS = Least Square (kleinstes Quadrat)

(1) Aufgrund der niedrigen Frequenz in der Behandlungs- und Placebo-Gruppe wurden keine statistischen Prüfungen durchgeführt.

Behandlungsgruppe	4. Woche % Responder	12. Woche % Responder
Dysport 500 Einh.	50,0 n = 80 p = 0,13	41,3 n = 76 p = 0,11
Dysport 1.000 Einh.	62,0 n = 78 p = 0,0018	55,7 n = 76 p = 0,0004
Placebo	39,2 n = 79	32,9 n = 75

* In DAS eingeschlossene Bereiche sind Hygiene, Position der Extremitäten, Ankleiden und Schmerz.

Sowohl 500 Einheiten als auch 1.000 Einheiten resultierten in statistisch signifikanten Verbesserungen in Winkel und Grad der Spastik, bewertet anhand der Tardieu-Skala in der 4. Woche in allen Muskelgruppen (Finger, Handgelenke oder Ellenbogenbeuger), verglichen mit Placebo. Verringerungen des Grades der Spastik waren auch in der 12. Woche signifikant für alle Muskelgruppen für 1.000 Einheiten, verglichen mit Placebo.

1.000 Einheiten Dysport verbesserten in der 4. Woche statistisch den aktiven Bewegungsbereich (active range of motion, AROM) um klinisch bedeutsame Spannen in Ellenbogen (+18,3 Grad), Handgelenk (+35,2 Grad) und Finger-Muskeln (+11,8 Grad) während es keine Verbesserung in der Placebo-Gruppe gab. 500 Einheiten Dysport zeigten einen ähnlichen Nutzen auf den aktiven Bewegungsbereich der Finger-Muskeln.

Verbesserungen hinsichtlich einer Erleichterung des Anbringens einer Schiene durch den Probanden waren nach 4 und 12 Wochen statistisch signifikant größer bei den Behandlungsgruppen mit 500 Einheiten und 1.000 Einheiten gegenüber der Placebo-Gruppe.

In einer nachfolgenden unverblindeten Erweiterungsstudie 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. 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 % in der unverblindeten Studie im Vergleich zu 75 % in der placebokontrollierten Studie nachgewiesen) und globalem Arzturteil (Physician Global Assessment, PGA) bei Injektion in die Muskeln der oberen Extremitäten. Die Wirkung von Dysport blieb ebenfalls erhalten oder verbesserte sich bezogen auf passive Funktion (Disability Assessment Scale, DAS), Spastik (Tardieu-Skala), AROM und Erleichterung des Anbringens einer Schiene.

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 Dysport 1.000 Einheiten ($N = 127$), Dysport 1.500 Einheiten ($N = 128$) oder Placebo ($N = 128$) wurde zwischen den Muskeln Gastrocnemius und Soleus sowie mindestens einem weiteren distalen oder proximalen 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.

Fokale 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 rando-

misierten, 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 ≥ 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 verab-

reicht 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 Wirksamkeitsendpunkte waren der mittlere PGA-Wert und der mittlere Wert für die Zielerreichung (Goal Attainment Scale, GAS) in Woche 6.

Siehe Tabelle 11

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 zu 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

Tabelle 11:

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 ≥ 1			
Anzahl Patienten (%)	56 (78,9)	61 (87,1)	66 (93,0)
Odds Ratio vs. 2 U/kg (95 % CI)		1,7 (0,7, 4,2)	4,6 (1,4, 15,4)
p-Wert		0,2801	0,0132
Verbesserung ≥ 2			
Anzahl Patienten (%)	32 (45,1)	47 (67,1)	55 (77,5)
Odds Ratio vs. 2 U/kg (95 % CI)		2,4 (1,2, 4,8)	4,3 (2,0, 9,0)
p-Wert		0,0129	0,0001
Verbesserung ≥ 3			
Anzahl Patienten (%)	14 (19,7)	25 (35,7)	35 (49,3)
Odds Ratio vs. 2 U/kg (95 % CI)		2,3 (1,1, 5,1)	4,2 (1,9, 9,0)
p-Wert		0,0326	0,0003
PGA-Wert			
Woche 6			
LS Mittelwert (95 % CI)	1,6 (1,4, 1,9)	2,0 (1,7, 2,2)	2,0 (1,7, 2,2)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		0,3 (0,0, 0,7)	0,3 (0,0, 0,7)
p-Wert		0,0445	0,0447
Woche 16			
LS Mittelwert (95 % CI)	1,6 (1,3, 1,8)	1,5 (1,3, 1,8)	1,7 (1,5, 2,0)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		-0,1 (-0,4, 0,3)	0,2 (-0,2, 0,5)
p-Wert		0,7797	0,3880

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 10

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 fokalen Spastik der unteren Extremitäten bei Kindern ab 2 Jahren

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.

Siehe Tabelle 12

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

Fortsetzung der Tabelle

	Dysport 2 U/kg (N = 71)	Dysport 8 U/kg (N = 70)	Dysport 16 U/kg (N = 71)
Gesamter GAS-Wert [a]			
Woche 6			
LS Mittelwert (95 % CI)	51,2 (48,8, 53,6)	51,4 (48,9, 53,8)	52,3 (49,8, 54,7)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		0,2 (-3,2, 3,5)	1,1 (-2,2, 4,4)
p-Wert		0,9255	0,5150
Woche 16			
LS Mittelwert (95 % CI)	53,3 (50,6, 56,1)	52,8 (50,1, 55,6)	54,6 (51,8, 57,4)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		-0,5 (-4,3, 3,3)	1,3 (-2,5, 5,0)
p-Wert		0,7862	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.

Tabelle 12:

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 PGA Wert 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%).

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 Fußkontakte 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 Unter-

skalen 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 (ischiorurale 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 aufraten (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 13 aufgeführt.

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,

Tabelle 13

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)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Differenz zu Placebo (95 % KI)		-10,0 (-13,5; -6,5)	-10,9 (-14,4; -7,4)
p-Wert		< 0,0001	< 0,0001
Woche 12			
LS mittlere Änderung (SE)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Differenz zu Placebo (95 % KI)		-11,3 (-15,2; -7,3)	-13,6 (-17,6; -9,7)
p-Wert		< 0,0001	< 0,0001
Keine Harninkontinenz-Episoden, Woche 6 [a]			
Anteil der Probanden	2,9 %	36,1 %	28,8 %
Odds Ratio vs. Placebo (95 % KI)		18,9 (6,9; 51,9)	15,5 (5,6; 42,9)
p-Wert		< 0,0001	< 0,0001
Maximale zystometrische Kapazität (ml), Woche 6 [b]			
LS mittlere Änderung (SE)	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6)	175,8 (13,7)
Differenz zu Placebo (95 % KI)		168,5 (132,4; 204,7)	179,8 (143,5; 216,1)
p-Wert		< 0,0001	< 0,0001
Keine unwillkürlichen Detrusorkontraktionen, Woche 6 [b]			
Anteil der Probanden	6,6 %	44,0 %	55,0 %
Odds Ratio vs. Placebo (95 % KI)		11,9 (5,3; 26,6)	18,6 (8,3; 41,7)
p-value		< 0,0001	< 0,0001
Volumen bei der ersten unwillkürlichen Detrusorkontraktion (ml), Woche 6 [b]			
LS mittlere Änderung (SE)	12,3 (14,7)	166,4 (14,4)	191,2 (14,6)
Differenz zu Placebo (95 % KI)		154,1 (116,0; 192,1)	178,9 (140,4; 217,5)
p-Wert		< 0,0001	< 0,0001
Maximaler Detrusordruck während der Harnspeicherung (cmH₂O), Woche 6 [b]			
LS mittlere Änderung (SE)	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2)	-35,4 (2,2)
Differenz zu Placebo (95 % KI)		-28,2 (-34,0; -22,3)	-30,4 (-36,3; -24,5)
p-Wert		< 0,0001	< 0,0001
I-QOL Gesamtscore [c], Woche 6			
LS mittlere Änderung (SE)	7,1 (1,8)	22,1 (1,8)	22,2 (1,7)
Differenz zu Placebo (95 % KI)		15,0 (10,4; 19,6)	15,1 (10,5; 19,7)
p-Wert		< 0,0001	< 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.

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 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.

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.

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.

Das Neurotoxin diffundiert von der Injektionsstelle 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 niedriger Dosen des Neurotoxins auf die motorischen Endplatten an bzw. in der Nähe der Injektionsstelle beschränkt ist. Höhere Dosen führten zur breiteren Verteilung des Neurotoxins mit darauf folgender Paralyse von Muskeln, die von der Injektionsstelle entfernt lagen.

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, bei denen jeweils täglich *Clostridium botulinum* Toxin Typ A in Dosen bis zu 79 Einheiten/kg und 42 Einheiten/kg intramuskulär angewendet wurde, ergaben keine embryonale/fetale Toxizität. Bei höheren Dosen trat bei beiden Spezies eine schwere mütterliche Toxizität auf, die mit ausbleibender embryonalen Einnistung verbunden war. *Clostridium botulinum* Toxin Typ A zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen teratogene Eigenschaften; auch in prä- und postnatalen Studien wurden bei Ratten in der F1-Generation keine Effekte beobachtet. Die Fertilität war bei männlichen und weiblichen Tieren aufgrund eingeschränkter Paarung vermindert, was bei hohen Dosen auf die Muskelparalyse zurückzuführen ist.

In einer Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten, in der *Clostridium botulinum* Toxin Typ A vom Zeitpunkt der Entwöhnung am 21. postnatalen Tag wöchentlich über 10 Wochen injiziert wurde (kumulierte Gesamtdosen von bis zu 75,1 Einheiten/kg entsprechend der bis zu 2,5-fachen Maximaldosis bei Kindern von 30 Einheiten/kg), was einer Altersspanne beim Menschen von 2 Jahren bis ins junge Erwachsenenalter entspricht, zeigten sich keine unerwünschten Effekte auf postnatales Wachstum (einschließlich des Skeletts), reproduktive und neurologische Entwicklung sowie keine Verhaltensänderungen.

Effekte in Tierstudien zur Reproduktions-, juvenilen und chronischen Toxizität waren überwiegend auf die mit der Wirkung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A zusammenhängenden Änderungen am injizierten Muskel begrenzt. An Kaninchenaugen wurde nach Anwendung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A keine Reizung beobachtet.

Anwendung im Detrusor-Muskel

In Einzeldosis-Studien zur Toxizität 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 Körpergewichtsverlust, verminderte Aktivität und Anzeichen von Atemnot bei beiden Tierarten 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

Humanalbumin und Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Pulvers im unverehrten 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).
Ungeöffnete Dysport-Durchstechflaschen können einmalig Temperaturen bis zu 25 °C bis zu 72 Stunden ausgesetzt werden. Danach muss die ungeöffnete Durchstechflasche während der gesamten Haltbarkeit im Kühlschrank (2 °C–8 °C) aufbewahrt werden.
Gebrauchsfertige Injektionslösung bei 2 °C–8 °C maximal 24 Stunden aufbewahren.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Dysport 300 Einheiten: Originalpackung mit 1 oder 2 Durchstechflaschen, Bündelpackung mit 6 x 1 Durchstechflasche.
Dysport 500 Einheiten: Originalpackung mit 1, 2 oder 3 Durchstechflaschen, Bündelpackung mit 6 x 1 Durchstechflasche, Klinikpackung mit 6 oder 12 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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 jeweils spezifisch für die Durchstechflaschen mit 300 Einheiten bzw. mit 500 Ein-

heiten. 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 (siehe unten).

Erhaltene Dosis in Einheiten pro ml	Lösungsmittel* pro Durchstechflasche mit 500 Einheiten	Lösungsmittel* pro Durchstechflasche mit 300 Einheiten
500 Einheiten	1 ml	0,6 ml
200 Einheiten	2,5 ml	1,5 ml
100 Einheiten	5 ml	3 ml

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

Hinweis:

Wenn verschiedene Wirkstärken von Dysport während einer Behandlungssitzung angewendet werden, muss darauf geachtet werden, die korrekte Menge an Lösungsmittel zur Auflösung zu verwenden. Die zugegebende Menge isotoner Natriumchloridlösung ist für Dysport 300 Einheiten und Dysport 500 Einheiten verschieden. Jede Spritze ist entsprechend zu kennzeichnen.

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.

Verdünnungsanleitung unter Verwendung von 300 Einheiten-Durchstechflaschen

• Für eine Dosis von 600 Einheiten: Rekonstituieren Sie zwei 300 Einheiten-Durchstechflaschen mit je 1,5 ml konservierungsmittelfreier 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung. In die erste 10-ml-Spritze die gesamten 1,5 ml aus der ersten Durchstechflasche aufziehen und in die zweite 10-ml-Spritze die gesamten 1,5 ml aus der zweiten Durchstechflasche aufziehen. Geben Sie anschließend 6,0 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 drei 300 Einheiten-Durchstechflaschen mit je 1,5 ml konservierungsmittelfreier 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung. In die erste 10-ml-Spritze die gesamten 1,5 ml aus der ersten Durchstechflasche und 0,5 ml aus der zweiten Durchstechflasche aufziehen. In die zweite 10-ml-Spritze 0,5 ml aus der zweiten Durchstechflasche und die gesamten 1,5 ml aus der dritten 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.

Verdünnungsanleitung unter Verwendung einer Kombination aus 500 Einheiten- und 300 Einheiten-Durchstechflaschen (gilt nur für eine Dosis von 800 Einheiten)

• Für eine Dosis von 800 Einheiten: Rekonstituieren Sie die 500 Einheiten-Durchstechflasche mit 2,5 ml konservierungsmittelfreier 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung und die 300 Einheiten-Durchstechflasche mit 1,5 ml konservierungsmittelfreier Kochsalzlösung. In die erste 10-ml-Spritze 2 ml aus der 500 Einheiten-Durchstechflasche aufziehen. In die zweite 10-ml-Spritze die restlichen 0,5 ml aus der 500 Einheiten-Durchstechflasche und die gesamten 1,5 ml aus der 300 Einheiten-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 mit reichlich Wasser gewaschen werden.

Nach Augenkontakt mit dem Produkt muss das betroffene Auge 15 Minuten mit viel Wasser oder steriler isotoner Natriumchloridlösung gespült werden.

Im Fall einer Verletzung des Anwenders (durch Schnitt oder Injektion) muss die betroffene Hautfläche mit reichlich Wasser gewaschen 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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Dysport 300 Einheiten: 81122.00.00
Dysport 500 Einheiten: 50586.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Dysport 300 Einheiten:
Datum der Erteilung der Zulassung:
03. April 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2017

Dysport 500 Einheiten:
Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Juni 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



002520-53812-100