

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, hemifaziale 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 mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten** bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren.

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 *Clostridium 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.

Auflösungsvorschrift

Das Herstellen der gebrauchsfertigen Dysport-Injektionslösung erfolgt direkt nach Entnahme aus dem Kühlschranks (siehe Ab-

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 Natriumchlorid-Injektionslösung

schnitt 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung). Die Anweisungen zur Rekonstitution sind jeweils spezifisch für die Durchstechflaschen mit 300 Einheiten bzw. mit 500 Einheiten. Diese Volumina liefern Konzentrationen, die spezifisch für die Anwendung für jede der Indikationen sind.

Siehe oben stehende Tabelle

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 zuzugebende Menge isotoner Natriumchloridlösung ist für Dysport 300 Einheiten und Dysport 500 Einheiten verschieden. Jede Spritze ist entsprechend zu kennzeichnen.

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, hemifaziale 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

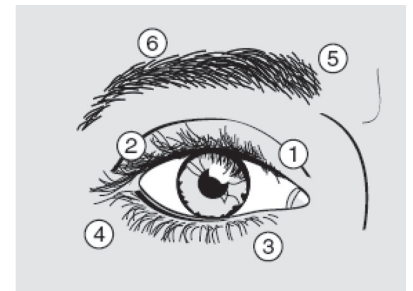
Wie bei bilateralem Blepharospasmus. Die Injektion wird jedoch auf das betroffene Auge beschränkt.

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 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

Sichere und wirksame Dosierungen von Dysport bei der Behandlung des Torticollis spasmodicus bei Kindern 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

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
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.

Es können weitere Muskeln beteiligt sein, die möglicherweise auch behandelt werden müssen.

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 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.

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, abhängig vom Wiederauftreten der klinischen Symptome, alle 12–16 Wochen wiederholt werden, gegebenenfalls länger, je nach

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

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.

Kinder

Sichere und wirksame Dosierungen von Dysport bei der Behandlung der Spastik der oberen Extremitäten bei Kindern sind noch nicht ausreichend untersucht.

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.

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 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 neben 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 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.

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.

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 aus-

breitet. 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 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.

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 variierende 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.

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,

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	

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 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.

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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

Im Allgemeinen unterscheiden sich die beobachteten Nebenwirkungen bei den Indikationen. Bei allen Indikationen sind die häufigsten Nebenwirkungen nach der Behandlung allgemeines Schwächegefühl (Asthe-

nie), 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 folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die aufgrund verschiedener Indikationen, einschließlich der nachfolgend im Einzelnen aufgeführten, behandelt wurden.

Siehe Tabelle 1

Zusätzlich wurde über folgende indikationspezifische Nebenwirkungen berichtet.

Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 5

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.

Siehe Tabelle 4 und Tabelle 5 auf Seite 5

Das Sicherheitsprofil von Dysport bei einer Gesamtdosis von bis zu 1.500 Einheiten war bei der gleichzeitigen Behandlung von oberen und unteren Extremitäten ähnlich zu dem bei der separaten Behandlung der oberen oder der unteren Extremitäten.

Tabelle 6 auf Seite 5

Erfahrungen zur Sicherheit nach Markteinführung

Das Nebenwirkungsprofil, das dem Zulassungsinhaber seit Markteinführung übermittelt wurde, spiegelt die Pharmakologie

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	Doppeltsehen, 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	Doppeltsehen, 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, muskuloskeletale Steifigkeit
	Gelegentlich	Muskelatrophie, Kiefererkrankung

**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.

**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

**Tabelle 6:
Fokale Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren**

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

des Produkts wider und entspricht dem während klinischer Studien beobachteten.

Es gab vereinzelt Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Pharyngealödem, Atemprobleme).

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> 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: 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,

Tabelle 7:

	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 Schulterstrecker 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.

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 enzymatische 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 parasymphatische 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 Acetyl-

cholin hemmen kann. Unbeeinflusst bleibt lediglich die purinerge und peptiderge Impulsübertragung.

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 7 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 Responder für das eigentliche Ziel der Behandlung (intention-to-treat-, ITT-Population) sind unten dargestellt:

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.

Symptomatische Behandlung der fokalen Spastik der unteren Extremitäten bei Kindern ab 2 Jahren

Eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie (Y-55-52120-141) wurde

Tabelle 8:

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%).

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 8

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 (ischocrurale 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.

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 (Aponeuosen 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 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

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 embryonaler 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.

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 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.

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. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2 Auflösungsvorschrift.

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, Injektionspritzen 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

Dysport 300 Einheiten: 81122.00.00
Dysport 500 Einheiten: 50586.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Dysport 300 Einheiten: 03. April 2012
Dysport 500 Einheiten: 04. Juni 2002

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt