

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dysport 300 E pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Clostridium botulinum type A toksin-hemagglutininkompleks 300 enheter (E).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dysport er indisert for:

- Symptomatisk behandling av fokal spastisitet i øvre lemmer hos voksne
- Symptomatisk behandling av fokal spastisitet i nedre lemmer hos voksne med spissfot
- Spastisk torticollis hos voksne
- Spissfot som følge av spastisk cerebral parese hos ambulante pediatriske pasienter over 2 år
- Symptomatisk behandling av fokal spastisitet i øvre lemmer hos pediatriske pasienter på 2 år og oppover med cerebral parese
- Behandling av urininkontinens hos voksne med nevrogen detrusoroveraktivitet som følge av ryggmargsskade (traumatisk eller ikke-traumatisk) eller multippel sklerose, som regelmessig utfører ren, intermitterende kateterisering.
- Blefarospasme hos voksne
- Hemifaciale spasmer hos voksne
- Symptomatisk behandling av vedvarende, alvorlig primær aksillær hyperhidrose som forstyrrer daglige gjøremål og som er resistent mot lokalbehandling

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dysport bør kun administreres av leger med relevant spesialkompetanse.

De angitte enhetene for Dysport er spesifikke og kan ikke overføres til andre legemidler som inneholder botulinumtoksin.

Ved flere lokale injeksjoner, for eksempel i både øvre og nedre ekstremiteter, må maksimal anbefalt kroppsdose tas med i vurderingen.

Instruksjoner for rekonstituering er spesifikke for hetteglassene med 300 enheter. Disse volumene gir spesifikke konsentrasjoner for hver indikasjon, unntatt for indikasjonen urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet. For denne indikasjonen er det spesifikke instruksjoner, se pkt. 6.6.

Endelig dose Enheter per ml	Oppløsningsvæske* per hetteglass med 300 enheter
500 enheter	0,6 ml
200 enheter	1,5 ml
100 enheter	3 ml

*9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske,
oppløsning uten konserveringsmiddel

Ved spissfot som følge av spastisk cerebral parese hos ambulante pediatrike pasienter og fokal spastisitet i øvre lemmer hos pediatrike pasienter med cerebral parese, som doseres etter enheter per kg kroppsvekt, kan det være nødvendig med ytterligere fortynning for å oppnå det endelige injeksjonsvolumet.

Den synlige midtre delen av gummiproppen skal rengjøres med alkohol umiddelbart før nålen stikkes inn i septum. Steril nål, 23 eller 25 gauge bør anvendes.

Symptomatisk behandling av fokal spastisitet hos voksne

Øvre lemmer

Dosering

Maksimal administrert dose må ikke overskride 1000 enheter når armmuskler injiseres, eller 1500 enheter når skuldermuskler også injiseres.

Dosering ved initiell og sekvensiell behandling bør tilpasses individuelt basert på størrelse, antall og lokalisasjon av musklene, alvorlighetsgraden av spastisiteten, forekomst av lokal muskelsvakhet, pasientens respons på tidligere behandling og/eller tidligere bivirkninger ved bruk av *Clostridium botulinum* type A toksin–hemagglutininkompleks. I kliniske studier ble doser på 500, 1000 og 1500 enheter fordelt på utvalgte muskler som vist i tabellen under. Doser høyere enn 1000 enheter og opptil 1500 enheter kan administreres etter legens vurdering ut ifra effekt- og sikkerhetsrespons for hver enkelt pasient på tidligere behandlingssykluser når skuldermusklene injiseres i tillegg til andre muskler i øvre lemmer. Total anbefalt dose i de utvalgte skuldermusklene er opptil 500 enheter.

Generelt bør ikke mer enn 1 ml administreres på ett enkelt injeksjonssted. Doser utover 1500 enheter Dysport ble ikke undersøkt til behandling av spastisitet i øvre lemmer hos voksne.

Injiserte muskler	Anbefalt dose Dysport (E)
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 E
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 E

Flexor digitorum profundus (FDP)	100-200 E
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100-200 E
Flexor Pollicis Longus	100-200 E
Adductor Pollicis	25-50 E
Brachialis	200-400 E
Brachioradialis	100-200 E
Biceps Brachii (BB)	200-400 E
Pronator Teres	100-200 E
Triceps Brachii	150-300 E
Pectoralis Major	150-300 E
Subscapularis	150-300 E
Latissimus Dorsi	150-300 E

Selv om en endelig lokalisasjon av injeksjonssted kan gjøres ved hjelp av palpasjon, anbefales bruk av veiledende teknikker ved injeksjon, f.eks. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultralyd, for å finne injeksjonsstedet.

Gjentatt behandling med Dysport bør gis når effekten av forrige injeksjon har opphørt, men ikke tidligere enn 12 uker etter forrige injeksjon. De fleste av pasientene i kliniske studier fikk gjentatt behandling etter 12-16 uker, noen pasienter hadde imidlertid lengre responsvarighet, dvs. 20 uker. Graden av og mønsteret for muskelspastisiteten ved tidspunkt for gjentatt injeksjon kan gjøre det nødvendig å endre Dysport-dosen og hvilke muskler som injiseres. Klinisk forbedring kan forventes én uke etter administrering av Dysport.

Nedre lemmer

Dosering

Doser opptil 1500 enheter kan administreres intramuskulært i én behandlingsperiode. Den eksakte dosen ved initiell og sekvensiell behandling bør tilpasses individuelt basert på størrelse og antall muskler, alvorlighetsgraden av spastisiteten, forekomst av lokal muskelsvakhet og pasientens respons på tidligere behandling. Den totale dosen skal likevel ikke overstige 1500 enheter. Generelt bør ikke mer enn 1 ml administreres på ett enkelt injeksjonssted.

Muskel	Anbefalt dose Dysport (E)	Antall injeksjonssteder per muskel
Soleus	300-550 E	2-4
Gastrocnemius		
medialt hode	100-450 E	1-3
lateral hode	100-450 E	1-3
Tibialis posterior	100-250 E	1-3
Flexor digitorum longus	50-200 E	1-2
Flexor digitorum brevis	50-200 E	1-2
Flexor hallucis longus	50-200 E	1-2
Flexor hallucis brevis	50-100 E	1-2

Graden av og mønsteret for muskelspastisiteten ved tidspunkt for gjentatt injeksjon kan gjøre det nødvendig å endre Dysport-dosen og hvilke muskler som injiseres.

Selv om en endelig lokalisasjon av injeksjonssted kan gjøres ved hjelp av palpasjon, anbefales bruk av veiledende teknikker ved injeksjon, f.eks. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultralyd, for å finne injeksjonsstedet.

Gjentatt behandling med Dysport bør gis hver 12. til 16. uke, eller i lengre intervaller ved behov, ut ifra når kliniske symptomer kommer tilbake, men ikke tidligere enn 12 uker etter forrige injeksjon.

Øvre og nedre lemmer

Dersom behandling skal gis i både øvre og nedre lemmer i samme behandlingsperiode, bør dosen av Dysport som injiseres i hvert lem tilpasses individuelt uten å overstige en totaldose på 1500 enheter.

Eldre pasienter (≥ 65 år): Klinisk erfaring har ikke vist ulik respons hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter.

Administrasjonsmåte

Ved behandling av fokal spastisitet i øvre og/eller nedre lemmer hos voksne, rekonstitueres Dysport 300 enheter med steril natriumkloridoppløsning (9 mg/ml), for å lage en oppløsning som inneholder enten 100 enheter per ml, 200 enheter per ml eller 500 enheter per ml Dysport. Dysport administreres intramuskulært i musklene beskrevet over.

Spastisk torticollis hos voksne

Dosering

De anbefalte dosene for behandling av torticollis gjelder voksne i alle aldre, forutsatt at de har normal vekt uten tegn på lav halsmuskelmasse. En redusert dose kan være påkrevet dersom pasienten er åpenbart undervektig eller til eldre med redusert muskelmasse.

Den initielle anbefalte dosen for behandling av spastisk torticollis er 500 enheter som skal gis som en oppdelt dose og injiseres i de to eller tre mest aktive halsmusklene.

Ved påfølgende administrering bør dosene justeres i henhold til både klinisk respons og observerte bivirkninger. Doser i området 250-1000 enheter anbefales, selv om høyere doser kan være forbundet med økning i bivirkninger, spesielt dysfagi. Maksimal administrert dose må ikke overstige 1000 enheter. Torticollissymptomer kan forventes å avta i løpet av en uke etter injeksjonen. Injeksjoner kan gjentas ca. hver 16. uke eller så ofte som nødvendig for å opprettholde effekten, likevel ikke oftere enn hver 12. uke.

Ved rotasjonstorticollis anbefales det at de 500 enhetene deles opp på følgende måte: 350 enheter administreres i musculus splenius capitis ipsilateralt til retningen på hakens/hodets rotasjon og 150 enheter i musculus sternocleidomastoideus kontralateralt til rotasjonen.

Ved laterocollis anbefales det at de 500 enhetene deles opp på følgende måte: 350 enheter i den ipsilaterale splenius capitis og 150 enheter i den ipsilaterale sternocleidomastoideus.

I tilfeller der elevasjon av skuldrene inngår, kan de ipsilaterale trapezius- eller levator scapulaemusklene også kreve behandling dersom hypertrofi av muskelen er merkbar eller observeres ved undersøkelse med elektromyogram (EMG). Når tre muskler må injiseres anbefales det at de 500 enhetene deles opp på følgende måte: 300 enheter i splenius capitis, 100 enheter i sternocleidomastoideus og 100 enheter i den tredje muskelen.

Ved retrocollis fordeles de 500 enhetene ved administrering av 250 enheter i hver splenius capitis. Bilaterale injeksjoner i spleniusmusklene kan øke risikoen for svakhet i halsmuskulaturen.

Ved alle andre former av torticollis kreves spesialistkunnskap og EMG ved identifisering og behandling av de mest aktive musklene. EMG bør tilpasses diagnostisk ved alle kompliserte tilfeller av torticollis, ved revurdering av ukompliserte tilfeller hvor behandling ikke har vist tilfredsstillende resultater samt for veiledning ved injeksjoner i dyp muskulatur og hos overvektige pasienter med halsmuskler som er vanskelige å palpere.

Barn: Sikkerhet og effekt av Dysport ved behandling av spastisk torticollis hos barn er ikke vist.

Administrasjonsmåte

Ved behandling av spastisk torticollis rekonstitueres Dysport 300 enheter med 0,6 ml steril natriumkloridoppløsning (9 mg/ml), for å lage en oppløsning som inneholder 500 enheter per ml Dysport. Dysport administreres intramuskulært som nevnt ovenfor ved behandling av spastisk torticollis.

Fokal spastisitet i øvre og nedre lemmer hos pediatriske pasienter på 2 år og oppover med cerebral parese

Dosering

Ved behandling av kombinert øvre og nedre spastisitet hos barn fra 2 år eller eldre, refereres det til doseringsavsnittet for hver enkelt indikasjon, det vil si behandling av fokal spastisitet i øvre eller nedre lemmer hos pediatriske pasienter på 2 år og oppover med cerebral parese. Dosen med Dysport som skal injiseres for samtidig behandling skal ikke overstige en total dose per behandlingsperiode på 30 enheter/kg eller 1000 enheter, avhengig av hva som er lavest.

Ny kombinert behandling av øvre og nedre lemmer skal ikke vurderes tidligere enn innen et 12-16 ukers vindu etter forrige behandlingsperiode. Optimal tid til ny behandling skal velges basert på individuell utvikling og respons på behandlingen.

Administrasjonsmåte

Ved behandling av kombinert øvre og nedre spastisitet forbundet med cerebral parese hos barn, refereres det til avsnittet om administrasjonsmåte for hver enkelt indikasjon, det vil si behandling av fokal spastisitet i øvre eller nedre lemmer hos pediatriske pasienter på 2 år og oppover med cerebral parese.

Spissfot som følge av spastisk cerebral parese hos ambulante pediatriske pasienter over 2 år

Dosering

Dosering ved initiell og sekvensiell behandling bør tilpasses individuelt basert på størrelse, antall og lokalisasjon av de involverte musklene, alvorlighetsgraden av spastisiteten, forekomst av lokal muskelsvakhet, pasientens respons på tidligere behandling og/eller tidligere bivirkninger ved bruk av botulinumtoksiner.

Maksimal totaldose av Dysport per behandlingsperiode skal ikke overstige 15 enheter/kg for unilaterale injeksjoner i nedre lemmer eller 30 enheter/kg for bilaterale injeksjoner. I tillegg må den totale dosen av Dysport per behandlingsperiode ikke overstige 30 enheter/kg eller 700 enheter, avhengig av hva som er lavest. Ved samtidig behandling av øvre ekstremiteter skal den totale dosen av Dysport per behandlingsperiode ikke overstige 30 enheter/kg eller 1000 enheter, avhengig av hva som er lavest. Totaldosen som gis skal fordeles

mellom de affiserte spastiske musklene i nedre lem(mer). Hvis det er mulig, bør dosen distribueres over mer enn 1 injeksjonssted i enhver enkeltmuskel. Det bør ikke administreres mer enn 0,5 ml Dysport i ett enkelt injeksjonssted. Se tabellen nedenfor for anbefalt dosering.

Muskel	Anbefalt doseringsintervall per muskel per ben (E/kg kroppsvekt)	Antall injeksjonssteder per muskel
Gastrocnemius	5 til 15 E/kg	Opptil 4
Soleus	4 til 6 E/kg	Opptil 2
Tibialis posterior	3 til 5 E/kg	Opptil 2
Total dose: Opptil 15 E/kg/ben		

Selv om endelig lokalisasjon av injeksjonsstedene kan gjøres ved hjelp av palpasjon, anbefales bruk av veiledende teknikker ved injeksjon, f.eks. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultralyd, for å finne injeksjonsstedet.

Gjentatt behandling med Dysport bør gis når effekten av forrige injeksjon har opphørt, men ikke tidligere enn 12 uker etter forrige injeksjon. De fleste av pasientene i kliniske studier fikk gjentatt behandling etter 16-22 uker. Noen pasienter hadde imidlertid lengre responsvarighet, dvs. 28 uker. Graden av og mønsteret for muskelspastisiteten ved tidspunkt for gjentatt injeksjon kan gjøre det nødvendig å endre Dysport-dosen og hvilke muskler som injiseres.

Symptomene kan forventes å avta i løpet av to uker etter injeksjon.

Administrasjonsmåte

Ved behandling av spastisitet i nedre lemmer forbundet med cerebral parese hos barn rekonstitueres Dysport med steril natriumkloridoppløsning (9 mg/ml) (se pkt. 6.6), og administreres som intramuskulær injeksjon som beskrevet over.

Fokal spastisitet i øvre lemmer hos pediatriske pasienter med cerebral parese og som er 2 år eller eldre

Dosering

Dosering ved initiell og sekvensiell behandling bør tilpasses individuelt basert på størrelse, antall og lokalisasjon av musklene som er involvert, spastisitetens alvorlighetsgrad, forekomst av lokal muskelsvakhet, pasientens respons på tidligere behandling og/eller tidligere bivirkninger ved behandling med botulinumtoksiner.

Maksimal dose av Dysport per behandlingsperiode ved unilateral injeksjon skal ikke overstige 16 enheter/kg eller 640 enheter, avhengig av hva som er lavest. Ved bilaterale injeksjoner skal ikke den maksimale dosen av Dysport per behandlingsperiode overstige 21 enheter/kg eller 840 enheter, avhengig av hva som er lavest. Ved samtidig behandling av nedre ekstremiteter, skal ikke den totale dosen av Dysport overstige 30 enheter/kg eller 1000 enheter, avhengig av hva som er lavest.

Totaldosen som gis skal fordeles mellom de affiserte spastiske musklene i øvre lem(mer). Det bør ikke administreres mer enn 0,5 ml Dysport på ett enkelt injeksjonssted. Se tabellen nedenfor for anbefalt dosering:

Dosering av Dysport per muskel for spastisitet i øvre lemmer hos pediatriske pasienter

Muskel	Anbefalt doseringsintervall per muskel per øvre lem (E/kg kroppsvekt)	Antall injeksjonssteder per muskel
Brachialis	3 til 6 E/kg	Opptil 2
Brachioradialis	1,5 til 3 E/kg	1
Biceps brachii	3 til 6 E/kg	Opptil 2
Pronator teres	1 til 2 E/kg	1
Pronator quadratus	0,5 til 1 E/kg	1
Flexor carpi radialis	2 til 4 E/kg	Opptil 2
Flexor carpi ulnaris	1,5 til 3 E/kg	1
Flexor digitorum profundus	1 til 2 E/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1,5 til 3 E/kg	Opptil 4
Flexor pollicis brevis/opponens pollicis	0,5 til 1 E/kg	1
Adductor pollicis	0,5 til 1 E/kg	1
Total dose	Opptil 16 E/kg i ett enkelt øvre lem (og ikke mer enn 21 E/kg om begge øvre lemmer injiseres)	

Selv om endelig lokalisasjon av injeksjonssted kan avgjøres ved hjelp av palpasjon, anbefales bruk av veiledende teknikker ved injeksjon, f.eks. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultralyd, for å finne injeksjonssteder.

Gjentatt behandling med Dysport skal administreres når effekten av forrige injeksjon er redusert, men ikke tidligere enn 16 uker etter forrige injeksjon. Et flertall av pasientene i en klinisk studie ble behandlet på nytt etter mellom 16-28 uker, men noen pasienter hadde en mer langvarig respons på f.eks. 34 uker eller mer. Grad og mønster av muskelspastisitet ved tidspunkt for gjentatt injeksjon kan nødvendiggjøre endringer i dosering av Dysport og musklene som skal injiseres.

Administrasjonsmåte

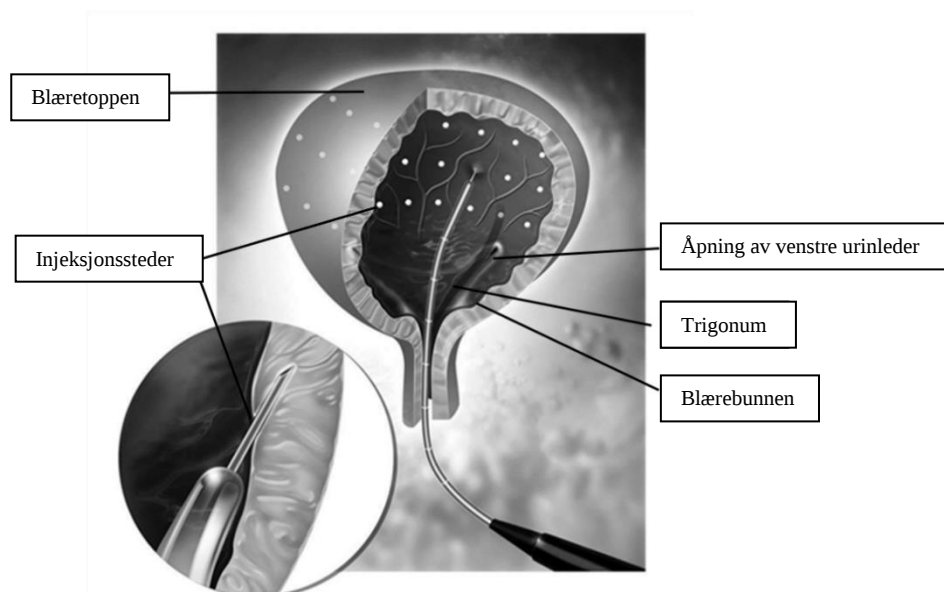
Ved behandling av spastisitet i øvre lemmer forbundet med cerebral parese hos barn rekonstitueres Dysport med steril natriumkloridoppløsning (9 mg/ml) (se pkt. 6.6), og administreres intramuskulært som beskrevet over.

Urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet

Dosering

Anbefalt dose er 600 enheter. En dose på 800 enheter kan brukes ved utilstrekkelig respons, eller hos pasienter med alvorlig sykdomspresentasjon (f.eks. i forhold til alvorlighetsgraden av tegn og symptomer og/eller urodynamiske parametre).

Dysport administreres til pasienter som regelmessig utfører ren intermitterende kateterisering. Totaldosen som administreres skal fordeles på 30 injeksjoner i detrusor, jevnt fordelt over muskelen, men injeksjoner i trigonum skal unngås. Dysport injiseres via et fleksibelt eller rigid cystoskop. Hver injeksjon skal settes ca. 2 mm dypt, og 0,5 ml administreres på hvert injeksjonssted. Som siste injeksjon administreres ca. 0,5 ml av 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele dosen blir gitt.



Profylakse med antibiotika skal initieres i henhold til lokale retningslinjer og anbefalinger, eller som i de kliniske studiene (se pkt. 5.1).

Legemidler med antikoagulerende effekt skal avbrytes minst 3 dager før administrasjon av Dysport, og først gjenopptas dagen etter administrasjonen. Hvis medisinsk indisert, kan lavmolekylære hepariner administreres 24 timer før Dysport gis. For å gjøre innføringen av cystoskopet mer behagelig, kan lokalanestesi i urinrøret eller en smørende gel brukes før injeksjon. Ved behov kan enten intravesikal innstillasjon av fortynnet anestetikum (med eller uten sedasjon) eller generell anestesi brukes. Hvis innstillasjon av lokalanestetikum utføres, må oppløsningen med lokalanestetikum være drenert, deretter innstilles urinblæren (skylles) med 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning, og dreneres igjen før man fortsetter med prosedyren med injeksjoner i detrusor. Før injeksjon skal urinblæren innstilles med tilstrekkelig 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå god nok synlighet ved injeksjon.

Etter administrasjon av alle de 30 injeksjonene i detrusor, dreneres den 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske-oppløsningen som ble brukt til synliggjøring av urinblæreveggen. Pasienten skal observeres i minst 30 minutter etter injeksjonene.

Begynnende effekt observeres vanligvis innen 2 uker etter behandlingen. Gjentatt behandling med Dysport bør administreres når effekten av tidligere injeksjoner har avtatt, men ikke tidligere enn 12 uker etter forrige injeksjon. Median tid til gjentatt behandling av pasienter behandlet med Dysport i kliniske studier (se pkt. 5.1), var mellom 39 og 47 uker. En lengre responsvarighet kan imidlertid forekomme, ettersom mer enn 40 % av pasientene ikke var behandlet på nytt ved uke 48.

Barn: Sikkerhet og effekt av Dysport ved behandling av urininkontinens på grunn av nevrogen detrusoroveraktivitet hos barn (under 18 år) har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Dysport administreres som injeksjoner i detrusor som beskrevet over.

Ved behandling av urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet, skal Dysport rekonstitueres med 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning slik at man får en 15 ml

oppløsning som inneholder enten 600 enheter eller 800 enheter. For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

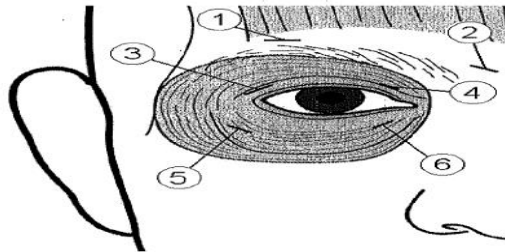
Blefarospasme og hemifaciale spasmer hos voksne

Dosering

Til behandling av bilateral blefarospasme anbefales en initial dose på 40 enheter per øye. Ved neste behandlingsrunde bør dosen justeres i henhold til klinisk respons og observerte bivirkninger. En økning av dosen til 80 enheter per øye kan føre til forlenget varighet av effekten, men også til økt forekomst av bivirkninger, spesielt ptose. Ved behandling av blefarospasme og hemifaciale spasmer, bør maksimal dose ikke overstige totalt 120 enheter per øye.

Injeksjon av 10 enheter (0,05 ml) bør settes mediallyt og 10 enheter (0,05 ml) lateralt i krysningspunktet mellom preseptale og orbitale deler av både øvre (3 og 4) og nedre (5 og 6) orbicularis oculi-muskler i hvert øye.

For å redusere risikoen for ptose, bør injeksjoner nær levatormuskelen i øvre øyelokk unngås.



Ved injeksjoner i øvre øyelokk bør nålen rettes bort fra sentrum for å unngå levatormuskelen. En figur som angir hvor injeksjonene skal settes er vist. Symptomlindring kan forventes å starte innen 2-4 dager, med maksimal effekt i løpet av to uker.

Injeksjonene bør gjentas ca. hver 12. uke eller så ofte som nødvendig for å forhindre at symptomer oppstår på nytt, men ikke oftere enn hver 12. uke. Ved slike påfølgende administreringer, bør dosen justeres i henhold til klinisk respons og observerte bivirkninger. Hvis responsen etter initiell behandling vurderes som utilstrekkelig, kan det være nødvendig å øke dosen til 60 enheter: 10 enheter (0,05 ml) mediallyt og 20 enheter (0,1 ml) lateralt, 80 enheter: 20 enheter (0,1 ml) mediallyt og 20 enheter (0,1 ml) lateralt, eller opp til 120 enheter: 20 enheter (0,1 ml) mediallyt og 40 enheter (0,2 ml) lateralt over og under hvert øye, med metoden som beskrevet over. Hvis spasmene påvirker synet, kan injeksjoner i tillegg settes i frontalmuskelen over øyebrynet (1 og 2).

Ved unilateral blefarospasme bør injeksjonene begrenses til det affiserte øyet. Pasienter med hemifaciale spasmer bør behandles som ved unilateral blefarospasme. De anbefalte dosene passer for voksne i alle aldre, inkludert eldre.

Barn: Sikkerhet og effekt av Dysport ved behandling av blefarospasme og hemifaciale spasmer hos barn er ikke vist.

Administrasjonsmåte

Ved behandling av blefarospasme og hemifaciale spasmer skal Dysport 300 enheter rekonstitueres med 1,5 ml steril natriumkloridoppløsning (9 mg/ml) for å få en oppløsning som inneholder 200 enheter per ml Dysport. Dysport administreres som subkutan injeksjon mediallyt og lateralt i krysningspunktet mellom preseptale og orbitale deler av både øvre og nedre orbicularis oculi-musklene i hvert øye.

Symptomatisk behandling av vedvarende alvorlig primær aksillær hyperhidrose som forstyrrer daglige gjøremål og er resistent mot lokalbehandling

Dosering

Maksimal administrert dose må ikke overskride 200 enheter per aksille.

Anbefalt initialdose er 100 enheter per aksille. Dersom ønsket effekt ikke oppnås, kan opptil 200 enheter per aksille administreres i etterfølgende injeksjoner. Injeksjonsområdet bør defineres før injeksjon ved å benytte jod-stivelse-prøven. Begge aksiller bør renses og desinfiseres. Deretter administreres intradermale injeksjoner på ti injeksjonssteder, 10 enheter i hvert injeksjonssted, 100 enheter per aksille. Maksimal effekt bør sees uke 2 etter injeksjon. I de fleste tilfeller vil den anbefalte dosen gi adekvat hemming av svetteproduksjonen i omtrent 1 år. Tidspunktet for neste applikasjon bør avgjøres på individuell basis når den kliniske effekten av foregående injeksjon avtar og behandlende lege finner det nødvendig. Injeksjoner bør ikke gis oftere enn hver 16. uke. Siden kumulativ effekt er sett ved gjentatte behandlinger, bør behandlingstiden vurderes individuelt.

Barn: Sikkerhet og effekt av Dysport ved behandling av aksillær hyperhidrose hos barn er ikke vist.

Administrasjonsmåte

Ved behandling av aksillær hyperhidrose, rekonstitueres Dysport 300 enheter med 1,5 ml steril natriumkloridoppløsning (9 mg/ml) før bruk, slik at man oppnår en oppløsning med 200 enheter per ml Dysport. Dysport skal administreres ved intradermal injeksjon på ti injeksjonssteder per aksille ved behandling av aksillær hyperhidrose.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Urinveisinfeksjon på behandlingstidspunktet ved behandling av urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dysport bør kun administreres av leger med relevant spesialkompetanse.

Bivirkninger relatert til spredning av toksin langt unna administrasjonsstedet er rapportert (se pkt. 4.8).

Pasienter som får behandling med terapeutiske doser, kan oppleve forverret muskelsvakhet. Risikoen for å få slike bivirkninger kan reduseres ved å benytte den laveste effektive dose og ikke overstige anbefalt dosering.

Svært sjeldne tilfeller av død, av og til i forbindelse med dysfagi, pneumopati (inkludert, men ikke begrenset til dyspné, respirasjonssvikt, respirasjonsstans) og/eller hos pasienter med signifikant asteni, er rapportert etter behandling med botulinumtoksin type A eller B.

Pasienter med sykdommer som fører til nedsatt nevromuskulær transmisjon, svelge- eller pusteproblemer har større risiko for å få slike effekter. Hos disse pasientene bør behandlingen overvåkes av en spesialist og kun gis dersom fordelene ved behandlingen oppveier risikoen.

Dysport bør administreres med forsiktighet til pasienter med svelge- eller pusteproblemer, da disse problemene kan forverres etter spredning av toksin til de aktuelle musklene. I sjeldne tilfeller har aspirasjon oppstått, og dette er en risiko ved behandling av pasienter med en kronisk respirasjonssykdom.

Dysport bør brukes med forsiktighet og under nøye medisinsk overvåking hos pasienter med kliniske eller subkliniske tegn på betydelig nedsatt nevromuskulær transmisjon (f.eks. myasthenia gravis). Slike pasienter kan ha økt følsomhet overfor legemidler som Dysport, som kan føre til overdreven muskelsvakhet.

Forsiktighet bør utvises ved behandling av voksne pasienter, spesielt eldre, med fokal spastisitet i nedre lemmer, da disse kan ha økt risiko for fall. I placebokontrollerte kliniske studier hvor pasienter ble behandlet for spastisitet i nedre lemmer, opplevde henholdsvis 6,3 % og 3,7 % av pasientene fall i Dysport- og placebogruppene. Hos eldre ≥ 65 år, var forekomsten av fall 10,4 % hos deltagere som fikk Dysport og 7,3 % i placebogruppen.

Det har blitt rapportert om tørre øyne ved bruk av Dysport i periokulære områder (se pkt. 4.8). Denne bivirkningen er det viktig å ta hensyn til ettersom tørre øyne kan predisponere for kornealidelser. Bruk av beskyttende øyedråper, salve, lukking av øyet ved bruk av lapp eller andre tiltak kan være nødvendig for å forhindre kornealidelser.

Anbefalt dosering og administreringshyppighet for Dysport må ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Pasientene og deres pleiere må informeres om nødvendigheten av øyeblikkelig medisinsk behandling ved eventuelle svelge-, tale- eller pusteproblemer.

Dysport skal ikke anvendes til behandling av spastisitet hos pasienter som har utviklet en fiksert kontraktur.

Som for alle intramuskulære injeksjoner, bør Dysport kun brukes når det er absolutt nødvendig hos pasienter med forlenget blødningstid, infeksjoner eller betennelser på det aktuelle injeksjonsstedet.

Forsiktighet bør utvises når Dysport brukes i atrofierte muskler. Tilfeller av muskelatrofi har blitt rapportert etter bruk av botulinumtoksin (se pkt. 4.8).

Autonom dysrefleksi kan forekomme i forbindelse med behandlingsprosedyren ved nevrogen detrusoroveraktivitet. Rask medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dysport skal kun brukes til enkeltbehandlinger av enkeltpasienter. Ubrukt legemiddel skal destrueres i henhold til pkt. 6.6. Spesiell forsiktighet bør utvises ved tilberedning og administrering av legemidlet, samt inaktivering og destruering av ubrukt oppløsning (se pkt. 6.6).

Dette legemidlet inneholder en liten mengde humant albumin. Risikoen for overføring av virusinfeksjoner kan ikke utelukkes med absolutt sikkerhet ved bruk av humant blod eller blodprodukter.

Dannelse av antistoffer mot botulinumtoksin er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter som får Dysport. Nøytraliserende antistoffer kan mistenkes klinisk i forbindelse med en betydelig forverring som respons på behandlingen og/eller ved behov for konsekvent økning av dosen. Risikoen for dannelse av antistoffer øker når

Dysport brukes i høye doser og når intervallene mellom injeksjonene er korte. For alle indikasjonene bør intervallet mellom injeksjonene være minst 3 måneder, og boosterinjeksjoner bør ikke gis.

Pediatrisk bruk

Ved behandling av spastisitet hos barn med cerebral parese, bør Dysport kun brukes til barn > 2 år. Etter markedsføring er det sjeldent rapportert om mulig fjern spredning av toksin hos pediatriske pasienter. I disse tilfellene var dosen som ble brukt generelt høyere enn anbefalt (se pkt. 4.8), men det har også vært rapportert tilfeller av fjern spredning av toksin etter distribusjon av anbefalt dose.

Hos barn med cerebral parese har det vært sjeldne, spontane rapporter om dødsfall, noen ganger assosiert med aspirasjonspneumoni etter behandling med botulinumtoksin. Ekstrem forsiktighet bør utvises ved behandling av pediatriske pasienter som har signifikant nevrologisk debilitet, dysfagi eller nylig har hatt aspirasjonspneumoni eller lungesykdom da behandling med botulinumtoksin kan øke risikoen for aspirasjon.

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av botulinumtoksin kan forsterkes av legemidler som direkte eller indirekte påvirker nevromuskulær funksjon, og slike legemidler bør anvendes med forsiktighet hos pasienter som behandles med botulinumtoksin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Data fra bruk av *Clostridium botulinum* type A toksin–hemagglutininkompleks hos gravide kvinner er begrensede. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til svangerskap, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling med unntak av ved høye doser som forårsaker maternal toksisitet (se pkt. 5.3).

Dysport skal kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier risikoen for fosteret. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Det er ikke kjent om *Clostridium botulinum* type A toksin–hemagglutininkompleks skilles ut i morsmelk. Utskillelsen av *Clostridium botulinum* type A toksin–hemagglutininkompleks i melk hos dyr er ikke undersøkt. Bruk av *Clostridium botulinum* type A toksin–hemagglutininkompleks under amming anbefales ikke.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er en risiko for muskelsvakheter eller synsforstyrrelser, som hvis det oppstår, midlertidig kan nedsette evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Ca. 25 % av pasientene som fikk behandling med Dysport i en rekke kliniske studier opplevde bivirkninger.

Generelt

Følgende bivirkninger ble observert hos pasienter som fikk behandling for en rekke indikasjoner inkludert blefarospasme, hemifasiale spasmer, torticollis, spastisitet forbundet med cerebral parese, spastisitet i øvre og nedre lemmer hos voksne, aksillær hyperhidrose og urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet:

Bivirkninger kan oppstå som følge av dype eller feilplasserte injeksjoner av Dysport som midlertidig paralyserer andre nærliggende muskelgrupper.

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Neuralgisk amyotrofi	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Mindre vanlige
	Utslett	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Lokal muskelsvakhet	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, fatigue, influensalignende sykdom, smerter/blåmerker på injeksjonsstedet	Vanlige

I tillegg er det for hver enkelt indikasjon rapportert følgende bivirkninger:

Symptomatisk behandling av fokal spastisitet hos voksne

Øvre lemmer

Følgende bivirkninger er observert hos pasienter behandlet med Dysport ved symptomatisk behandling av fokal spastisitet i øvre lemmer hos voksne.

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi*	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet, smerter i muskler/skjelett, smerter i ekstremiteter	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerter, erytem, hevelse osv.), asteni, fatigue, influensalignende sykdom.	Vanlige

*Frekvensen for dysfagi ble beregnet ut ifra samlede data fra åpne studier. Dysfagi ble ikke observert i dobbeltblindede studier i populasjonen med indikasjon: fokal spastisitet i øvre lemmer hos voksne.

Nedre lemmer

Følgende bivirkninger er observert hos pasienter behandlet med Dysport for fokal spastisitet i nedre lemmer hos voksne.

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet, myalgi	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Asteni, fatigue, influensalignende sykdom, reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, blåmerker, utslett, kløe)	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Fall	Vanlige

Sikkerhetsprofilen til Dysport ved total dose opptil 1500 enheter var tilsvarende når øvre og nedre lemmer ble behandlet samtidig sammenlignet med ved injeksjon i kun øvre eller nedre lemmer. Ingen nye sikkerhetsmessige problemer ble identifisert sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen av Dysport.

Spastisk torticollis hos voksne

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med Dysport for spastisk torticollis.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet, ansiktsparese	Vanlige
Øyesykdommer	Tåkesyn, nedsatt synsskarphet	Vanlige
	Diplopi, ptose	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dysfoni, dyspné	Vanlige
	Aspirasjon	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi, munntørrehet	Svært vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet	Svært vanlige
	Nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett, myalgi, smerter i ekstremiteter, stivhet i muskler og skjelett	Vanlige
	Muskelatrofi, kjevesykdom	Mindre vanlige

Dysfagi synes å være doserelatert og oppsto hyppigst etter injeksjon i sternokleidomastoideus. Det kan være behov for en lett fordøyelig diett inntil symptomene gir seg.

Hos pasienter som er hardt rammet er det påvist ansamling av saliva ved hjelp av laryngoskopi.

Spissfot som følge av spastisk cerebral parese hos ambulante pediatriske pasienter over 2 år

Følgende bivirkninger er rapportert hos barn behandlet med Dysport for spastisitet i nedre lemmer forårsaket av cerebral parese.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi*	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, generell muskelsvakhet	Vanlige
	Lokal muskelsvakhet	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Urininkontinens	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom, reaksjon på injeksjonsstedet (f.eks. smerter, erytem, blåmerker osv.), gangforstyrrelse, fatigue	Vanlige
	Asteni	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Fall	Vanlige

*Noen av de rapporterte tilfellene av dysfagi var et resultat av spredning av toksin langt unna administrasjonsstedet.

Fokal spastisitet i øvre lemmer hos pediatriske pasienter på 2 år og oppover med cerebral parese

Følgende bivirkninger er rapportert hos barn behandlet med Dysport for spastisitet i øvre lemmer forårsaket av cerebral parese.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi*	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Lokal muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter	Vanlige
	Generell muskelsvakhet, myalgi	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom, asteni, fatigue, blåmerker på injeksjonssted	Vanlige
	Eksem på injeksjonssted, smerter på injeksjonssted, utslett på injeksjonssted, hevelse på injeksjonssted	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige

*Dysfagi ble ikke observert i studien av pediatriske pasienter med spastisitet i øvre lemmer. Dataen er basert på rapporter etter markedsføring hvor pasienter ble injisert i nedre lemmer eller samtidig injeksjon av øvre og nedre lemmer.

Fokal spastisitet i øvre og nedre lemmer hos pediatriske pasienter på 2 år og oppover med cerebral parese

Ved samtidig behandling av øvre og nedre lemmer med en total dose av Dysport på opptil 30 enheter/kg eller 1000 enheter, avhengig av hva som er lavest, ble det ikke funnet noen bivirkninger utover de som er forventet ved behandling av muskulatur i enten øvre eller nedre lemmer alene.

Urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon ^{a,b} , bakteriuri ^a	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Hypoestesi	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri ^a	Vanlige
	Urinretensjon ^c , urinrørblødning, blæreblødning	Mindre vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Erekttil dysfunksjon	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Blæresmerter ^a	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Autonom dysrefleksi ^a	Mindre vanlige

^a kan være relatert til prosedyren

^b I de pivotale dobbeltblindede placebokontrollerte studiene, ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 4,0 % av Dysportbehandlede pasienter og 6,2 % av placebobehandlede pasienter i løpet av de 2 første ukene etter behandlingen. Urinveisinfeksjoner kan føre til pyelonefritt.

^c kan forekomme hvis pasientene har en utilstrekkelig kateteriseringsplan

Blefarospasme og hemifasiale spasmer hos voksne

Følgende bivirkninger er observert hos pasienter behandlet med Dysport for blefarospasme og hemifasiale spasmer.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Facialisparese	Vanlige
	VII. nerveparalyse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Ptose	Svært vanlige
	Diplopi, tørre øyne, økt lakrimasjon	Vanlige
	Oftalmoplegi	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Øyelokksødem	Vanlige
	Entropion	Sjeldne

Bivirkninger som midlertidige lammelser av andre nærliggende muskelgrupper kan forekomme på grunn av for dype eller feilplasserte injeksjoner av Dysport.

Symptomatisk behandling av vedvarende alvorlig primær aksillær hyperhidrose som forstyrrer daglige gjøremål og som er resistent mot lokalbehandling

Følgende bivirkninger er observert hos pasienter behandlet med Dysport for hyperhidrose.

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine, parestesier, ufrivillige muskelsammentrekninger i øyelokket	Mindre vanlige
Karsykdommer	Flushing	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Vanlige
	Epistakse	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kompensatorisk svetting	Vanlige
	Allergiske reaksjoner som hudutslett kan også forekomme	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i skulder, overarm og nakke, myalgi i skulder og legg	Vanlige

Erfaring etter markedsføring

Bivirkningsprofilen som er rapportert til firmaet ved bruk etter markedsføring reflekterer legemidlets farmakologi.

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hypoestesi	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelatrofi	Ikke kjent

Bivirkninger relatert til spredning av toksineffektene langt unna administrasjonsstedet er rapportert etter markedsføring for både voksne og pediatriske populasjoner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

For høye doser kan forårsake distal og dyp nevromuskulær paralyse. Overdosering kan føre til økt risiko for at nevrotoksinet kommer over i blodbanen og kan forårsake komplikasjoner forbundet med effektene ved peroral botulinumforgiftning (f.eks. dysfagi og dysfoni). Det kan være nødvendig med respiratorisk assistanse når for høye doser forårsaker paralyse av respiratoriske muskler. Generell behandling anbefales.

Ved tilfeller av overdosering må pasienten overvåkes medisinsk for alle tegn og/eller symptomer på kraftig muskelsvakhet eller muskelparalyse. Om nødvendig bør symptomatisk behandling igangsettes.

Symptomer på overdosering vises ikke alltid umiddelbart etter injeksjon. Ved tilfeller av utilsiktet injeksjon eller peroralt inntak, bør pasienten være under medisinsk overvåking i flere uker med hensyn på alle tegn og/eller symptomer på forverret muskelsvakhet eller muskelparalyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre perifert virkende muskelrelaxerende preparater, ATC-kode: M03A X01

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihidrotika, ATC-kode: D11AA

Clostridium botulinum type A toksin-hemagglutinin-kompleks blokkerer perifer kolinerg nevro-muskulær overføring gjennom presynaptisk virkning ved frigjøring av acetylkolin. Toksinet virker i nerveterminalen ved å motvirke de prosessene som styres av kalsiumioner og som medfører frisetting av transmittorsubstans. Den postganglionære kolinerge eller sympatiske overføringen påvirkes ikke.

Toksinets virkning involverer et initialt bindingstrinn hvor toksinet binder seg raskt til den presynaptiske nervemembranen. Deretter skjer et internaliseringssteg hvor toksinet passerer den presynaptiske membranen uten å forårsake paralyse. Til slutt forhindrer toksinet frisetting av acetylkolin ved å avbryte den kalsiumionmedierte mekanismen for frigjøring av acetylkolin og minsker dermed nervens endeplate-potensiale og forårsaker paralyse.

Innhenting av impulsoverføring skjer etter hvert som nye nerveender vokser ut og får kontakt med den postsynaptiske motoriske endeplate, en prosess som tar 6-8 uker i dyremodeller.

Etter injeksjoner i detrusor til behandling av nevrogen detrusoroveraktivitet, påvirker toksinet de efferente signalveiene for detrusoraktivitet via hemming av acetylkolinfrigjøring. I tillegg kan toksinet hemme afferente nevrotransmittorer og sensoriske signalveier.

Symptomatisk behandling av fokal spastisitet hos voksne

Øvre lemmer

Effekt og sikkerhet av Dysport ved behandling av spastisitet i øvre lemmer ble evaluert i en randomisert multisenter, dobbelblind, placebokontrollert studie som inkluderte 238 pasienter (159 fikk Dysport og 79 fikk placebo) med spastisitet i øvre lemmer, minst 6 måneder etter slag eller traumatisk hjerneskade. I studien var årsaken til spastisitet slag hos 90,3 % av pasientene og traumatiske hodeskader hos 9,7 % av pasientene.

Den primære effektvariabelen var muskeltonus i primær mål-muskelgruppe (PTMG) ved uke 4, målt ved "Modified Ashworth Scale" (MAS) og det første sekundære endepunktet var respons på behandlingen målt ved "Physician Global Assessment (PGA)". Hovedresultatene oppnådd ved uke 4 og uke 12 er vist nedenfor:

	Uke 4			Uke 12		
	Placebo (N=79)	Dysport (500 E) (N=80)	Dysport (1000 E) (N=79)	Placebo (N=79)	Dysport (500 E) (N=80)	Dysport (1000 E) (N=79)

LS Gjennomsnittlig endring fra baseline muskeltonus i PTMG målt ved MAS	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n=75	-0,7** n=76	-0,8** n=76
LS Gjennomsnittlig respons på behandlingen målt ved PGA	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n=75	0,5 n=76	1,0* n=76
LS Gjennomsnittlig endring fra baseline muskeltonus i fleksor i håndleddet målt ved 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 Gjennomsnittlig endring fra baseline muskeltonus i fleksor i fingeren målt ved 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 Gjennomsnittlig endring fra baseline muskeltonus i fleksor i albuen målt ved 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
Gjennomsnittlig endring fra baseline muskeltonus i ekstensor i skulderen målt ved 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 = Minste kvadrat ("least square") (1) Ingen statistiske tester er utført på grunn av lav frekvens i behandlings- og placebogrupeer						

For å undersøke behandlingseffekten på funksjonsnedsettelse ble det gjort vurderinger av funksjon i henhold til "Disability Assessment Scale" (DAS). Det andre sekundære endepunktet var gjennomsnittlig endring fra baseline i hovedmålet for behandlingen (Principal Target of Treatment [PPT]) i henhold til DAS. Noen forbedringer i gjennomsnittlig endring fra baseline i PPT i henhold til DAS ble observert i uke 4 i Dysportgruppene sammenlignet med placebo, men disse var ikke statistisk signifikante. Tredje endepunkt var respondere mht. DAS-skår (personer som oppnådde en forbedring på ≥ 1 grad) av PPT (ITT-populasjonen). Resultatene fra denne analysen er vist nedenfor:

Behandlings-gruppe	Uke 4 % respondere	Uke 12 % respondere
Dysport 500 enheter	50,0 n=80 p = 0,1279	41,3 n=76 p = 0,1053
Dysport 1000 enheter	62,0 n=78 p = 0,0018	55,7 n=76 p = 0,0004
Placebo	39,2 n=79	32,9 n=75

*Inkludert i DAS er hygiene, posisjon av lemmer, påkledning og smerte.

Både 500 enheter og 1000 enheter førte til statistisk signifikante forbedringer i spastisitetvinkel og spastisitetsgrad, vurdert ved "Tardieu Scale", ved uke 4 i alle muskelgrupper (fleksorer i finger, håndledd eller albue) sammenlignet med placebo. Reduksjon i spastisitetsgrad ved doser på 1000 enheter var også signifikant ved uke 12 for alle muskelgrupper sammenlignet med placebo.

Dysport 1000 enheter forbedret området for aktiv bevegelse (AROM) statistisk med klinisk betydningsfulle marginer i albue- (+18,3 grader), håndledds- (+35,2 grader) og fingermuskler

(+11,8 grader) ved uke 4, mens det ikke var noen forbedring i placebogruppen. Dysport 500 enheter viste tilsvarende fordel for fingermusklene med hensyn til AROM.

Forbedringer ved påsetting av en skinne hos forsøkspersonen var statistisk signifikant større hos behandlingsgruppene som fikk Dysport 1000 enheter og 500 enheter enn hos placebogruppen ved uke 4 og uke 12.

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i endringene fra baseline til studien ble avsluttet (End of Study)/tidlig avslutning (Early Withdrawal Visit) mellom Dysport 500 enheter, 1000 enheter og placebogruppene basert på svar i følgende spørreskjemaer: Short Form (36) Health Survey®(SF-36) og European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) QoL.

I en påfølgende åpen forlengelsesstudie ble gjentatt behandling bestemt etter klinisk behov etter minimum 12 uker. Doser høyere enn 1000 enheter og opptil 1500 enheter var tillatt når skuldermusklene ble injisert. Deltagere med samtidig spastisitet i nedre lemmer kunne få injeksjoner med Dysport 500 enheter i affisert nedre lem i tillegg til 1000 enheter i øvre lem, med en maksimal totaldose på 1500 enheter. Etter gjentatt administrering er effekten av Dysport opprettholdt i opptil 1 år.

Nedre lemmer

Effekt og sikkerhet av Dysport ved behandling av spastisitet i nedre lemmer ble evaluert i en pivotal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie som inkluderte 385 pasienter som hadde hatt slag eller hjerneskade (255 ble behandlet med Dysport og 130 med placebo) med spastisitet i nedre lemmer. Det primære endepunktet var score på Modified Ashworth Scale (MAS), vurdert ved ankelleddet.

Totalvolumet på 7,5 ml enten Dysport 1000 enheter (N=125), Dysport 1500 enheter (N=128) eller placebo (N=128) ble fordelt på gastrocnemius- og soleusmusklene og minst én annen muskel i nedre lem i henhold til klinisk presentasjon.

Ved vurdering av MAS ved ankelen med kneekstensjon (med alle plantarfleksorer involvert), ble statistisk signifikant forbedring observert for 1500 enheter. Ved vurdering av MAS ved ankelen med knefleksjon (med alle plantarfleksorer unntatt gastrocnemius involvert), ble statistisk signifikant forbedring observert for både 1000 enheter og 1500 enheter.

Forbedring av spastisitet i ankelleddet ble også demonstrert ved bruk av Tardieu Scale (TS), med statistisk signifikante forbedringer av spastisitetens alvorlighetsgrad for dosene på både 1000 enheter og 1500 enheter. Behandling med Dysport var også assosiert med statistisk signifikant klinisk forbedring med begge doser målt med Physician Global Assessment (PGA)-score.

Etter studieavslutning ble 345 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesstudie hvor gjentatt behandling med Dysport 1000 enheter eller 1500 enheter ble bestemt ut ifra klinisk behov. Deltagere med samtidig spastisitet i øvre lemmer kunne få injeksjoner av Dysport 500 enheter i det affiserte øvre lemmet i tillegg til 1000 enheter i det nedre lemmet, med en maksimal totaldose på 1500 enheter. Forbedringer av effektparametre (MAS, PGA og TS) som ble sett etter 4 ukers dobbeltblindet behandling med Dysport i nedre lemmer fortsatte under gjentatt behandling. Det ble ikke observert forbedring av gangfart etter en enkelt behandling i den dobbeltblindede studien, men det ble observert etter gjentatt dosering.

Spissfot som følge av spastisk cerebral parese hos ambulante pediatriske pasienter over 2 år

En dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie (Studie Y-55-52120-141) ble utført med barn med spissfot som følge av cerebral parese. Totalt 235 pasienter som var naive eller ikke-naive overfor botulinumtoksin med en Modified Ashworth Score (MAS) grad 2 eller høyere ble inkludert i studien, og

fikk enten Dysport 10 enheter/kg/ben, Dysport 15 enheter/kg/ben eller placebo. 41 % av pasientene ble behandlet bilateralt, og fikk dermed en totaldose av Dysport på enten 20 enheter/kg eller 30 enheter/kg. Den primære effektvariabelen var gjennomsnittlig endring fra baseline av MAS i plantarfleksjon av ankel ved uke 4. Sekundære effektvariabler var gjennomsnittlig Physicians Global Assessment (PGA)-score og gjennomsnittlige Goal Attainment Scaling (GAS)-score ved uke 4. Pasientene ble fulgt opp i minst 12 uker etter behandlingen, til maksimum 28 uker.

Endring i MAS fra baseline ved uke 4 og uke 12, PGA og GAS ved uke 4 og uke 12 (ITT-populasjon)

Parameter	Placebo (N=77)	DYSPORT	
		10 E/kg/ben (N=79)	15 E/kg/ben (N=79)
LS gjennomsnittlig endring fra baseline i MAS-score for plantar av ankel			
Uke 4	-0,5	-0,9 **	-1,0 ***
Uke 12	-0,5	-0,8 *	-1,0 ***
LS gjennomsnittlig PGA-score for behandlingsrespons			
Uke 4	0,7	1,5 ***	1,5 ***
Uke 12	0,4	0,8 *	1,0 **
LS gjennomsnittlig GAS-score [a]			
Uke 4	46,2	51,5 ***	50,9 **
Uke 12	45,9	52,5 ***	50,5 *
* $p \leq 0,05$; **$p \leq 0,003$; *** $p \leq 0,0006$ sammenlignet med placebo; LS=minste kvadrat («least square») [a] GAS-score måler fremgang mot mål som ble valgt ved baseline fra en liste med tolv kategorier. De fem vanligste målene som ble valgt var forbedret gangmønster (70,2 %), forbedret balanse (32,3 %), nedsatt fallfrekvens (31,1 %), nedsatt snublefrekvens (19,6 %) og forbedret utholdenhet (17,0 %).			

Det ble observert forbedring av spastisiteten av plantarfleksjon av ankel, vurdert etter Tardieu Scale. Graden av spastisitet (Y) var statistisk signifikant forbedret sammenlignet med placebo for behandlingsgruppene som fikk Dysport 10 enheter/kg/ben og 15 enheter/kg/ben ved uke 4 og uke 12. "Angle of catch" (Xv3) var signifikant for behandlingsgruppen som fikk Dysport 10 enheter/kg/ben ved uke 12, og ved både uke 4 og uke 12 for behandlingsgruppen som fikk Dysport 15 enheter/kg/ben.

Begge gruppene som fikk behandling med Dysport, både 10 enheter/kg/ben og 15 enheter/kg/ben, viste en signifikant forbedring fra baseline i samlet score på Observational Gait Scale (OGS) ved uke 4 sammenlignet med placebo. En statistisk signifikant større andel av pasientene responderte på behandling for første fotkontakt på OGS ved uke 4 og uke 12.

Foreldre fylte ut sykdomsspesifikk cerebral parese-modul for Paediatric Quality of Life Inventory. Det var en statistisk signifikant forbedring fra baseline av fatigue ved uke 12 for behandlingsgruppene som fikk Dysport enten 10 enheter/kg/ben eller 15 enheter/kg/ben sammenlignet med placebo. Ingen andre statistisk signifikante forbedringer ble observert i de andre underskalaene.

Fokal spastisitet i øvre lemmer hos pediatriske pasienter på 2 år og oppover med cerebral parese

Effekt og sikkerhet av Dysport ved behandling av spastisitet i øvre lemmer hos barn ble evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblind kontrollert studie, der doser på 8 enheter/kg og 16 enheter/kg i det utvalgte øvre lemmet som ble studert, ble sammenlignet med en lavdose kontrollgruppe som fikk 2 enheter/kg. Totalt 210 pasienter, naive eller ikke-naive overfor botulinumtoksin, med spastisitet i øvre lemmer forårsaket av cerebral parese (Modified Ashworth Scale (MAS) score ≥ 2 i primær mål Muskelgruppen (PTMG)), ble randomisert og behandlet i studien.

Etter den initielle behandlingen kunne opptil 3 videre behandlinger med Dysport i planlagte doser på enten 8 enheter/kg eller 16 enheter/kg administreres, men utprøver kunne også velge å øke eller redusere dosen (men ikke overskride 16 enheter/kg).

Den totale dosen med Dysport ble injisert intramuskulært i affiserte muskler i øvre lem som omfattet PTMG-fleksorer i enten albue eller håndledd, i tillegg til andre muskler i øvre lem i henhold til sykdomspresentasjonen. Det var ikke tillatt å administrere mer enn 0,5 ml per injeksjonssted. Det var imidlertid tillatt med mer enn ett injeksjonssted per muskel.

Elektrisk stimulering (ES) og/eller ultralyd ble brukt som veiledende teknikker for muskellokalisering ved injeksjon.

Den primære effektvariabelen var gjennomsnittlig endring fra baseline av MAS i PTMG ved uke 6. De sekundære effektvariablene var gjennomsnittlig Physicians Global Assessment (PGA)-score og gjennomsnittlig Goal Attainment Scale (GAS)-score ved uke 6.

**MAS-endring fra baseline ved uke 6 og uke 16,
PGA og GAS ved uke 6 og uke 16 - Behandlingssyklus 1 (mITT)**

	Dysport 2 E/kg (N=69)	Dysport 8 E/kg (N=69)	Dysport 16 E/kg (N=70)
LS gjennomsnittlig endring fra baseline i PTMG MAS-score			
Uke 6	-1,6	-2,0*	-2,3***
Uke 16	-0,9	-1,2*	-1,5**
LS gjennomsnittlig endring fra baseline i MAS-score for fleksor i håndledd			
Uke 6	-1,4	-1,6	-1,7*
Uke 16	-0,9	-0,9	-1,1
LS gjennomsnittlig endring fra baseline i MAS-score for fleksor i albue			
Uke 6	-1,1	-1,7**	-1,9***
Uke 16	-0,6	-0,9*	-1,1***
LS gjennomsnittlig endring fra baseline i MAS-score for fleksor i finger			
Uke 6	-0,6	-1,5**	-1,4*
Uke 16	-0,8	-1,1	-1,4*
LS gjennomsnittlig PGA-score			
Uke 6	1,8	2,0	2,0
Uke 16	1,8	1,7	1,9

LS gjennomsnittlig total GAS-score [a]			
Uke 6	52,1	52,6	52,6
Uke 16	55,1	54,2	55,7
LS=minste kvadrat («least square») PTMG: fleksorer i albue eller fleksorer i håndledd For MAS- og PGA-score var gjennomsnittlig LS basert på tilbaketransformert verdi, og p-verdi basert på rangerte ANCOVA/ANOVA-analyser. *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,001; ***p ≤ 0,0001; sammenlignet med gruppen som fikk 2 E/kg [a] De fire vanligste utvalgte primærmålene var å nå, gripe og slippe, bruk av lem som stabiliserende støtte og økt bruk av den affiserte armen i daglige aktiviteter.			

Det ble sett forbedring av spastisiteten i PTMG, vurdert etter TardieuScale. Behandlingsgruppene som fikk 8 enheter/kg og 16 enheter/kg hadde begge en statistisk signifikant forbedring i "angle of catch" (Xv3) i PTMG-fleksorene i albuen sammenlignet med 2 enheter/kg Dysport ved uke 6, og også ved uke 16 for gruppen som fikk 16 enheter/kg Dysport. Det ble i tillegg sett en statistisk signifikant reduksjon fra baseline i graden av spastisitet (Y) ved uke 6 og uke 16 hos behandlingsgruppen som fikk 16 enheter/kg Dysport sammenlignet med 2 enheter/kg Dysport. Det ble sett statistisk signifikante forbedringer fra baseline i Xv3 og Y i PTMG-fleksorene i håndleddet hos behandlingsgruppen som fikk 16 enheter/kg Dysport sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk 2 enheter/kg Dysport, men ikke hos behandlingsgruppen som fikk 8 enheter/kg.

Foreldre fylte ut sykdomsspesifikk cerebral parese-modul for "Paediatric Quality of Life Inventory". Ved uke 16 var det en statistisk signifikant forbedring fra baseline av fatigue (p=0,0251) i behandlingsgruppen som fikk 8 enheter/kg Dysport, og i bevegelighet og balanse (p=0,0253) i behandlingsgruppen som fikk 16 enheter/kg, sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk 2 enheter/kg Dysport. Ingen andre statistisk signifikante forbedringer ble observert i de andre underskalaene.

Flertallet av pasientene som ble behandlet med Dysport ble behandlet på nytt innen uke 28 (62,3 % i behandlingsgruppen som fikk 8 enheter/kg Dysport og 61,4 % i behandlingsgruppen som fikk 16 enheter/kg), men mer enn 24 % av pasientene i begge behandlingsgruppene hadde ved uke 34 ikke hadde hatt behov for ny behandling.

Urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet

To randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, multisenter, pivotale kliniske studier ble gjennomført hos pasienter med urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet. Alle pasientene brukte allerede kateterisering for å tømme urinblæren regelmessig, og var utilstrekkelig kontrollert med orale behandlinger. Pasientene var botulinumtoksinnaive eller hadde tidligere fått behandling i detrusor. På tvers av begge studiene ble totalt 485 pasienter med ryggmargsskade (N = 341) eller multippel sklerose (N = 144), randomisert til å få enten Dysport 600 E (N = 162), Dysport 800 E (N = 161) eller placebo (N = 162). Behandlingen ble administrert via cystoskop som 30 injeksjoner jevnt fordelt i detrusor, men ikke i trigonum. Profylaktisk antibiotikabehandling ble initiert minst 3 dager før administrasjon av Dysport, og fortsatte i minst 3 dager etter administrasjon av Dysport. Etter den initiale behandlingen, kunne pasientene få ytterligere behandlinger med Dysport 600 E eller Dysport 800 E hvis de oppfylte kriteriene for gjentatt behandling.

Det primære effektendepunktet var endring fra baseline til uke 6 i ukentlige episoder med urininkontinens. Sekundære endepunkter inkluderte andel pasienter ved uke 6 uten noen episoder med urininkontinens

(100 % reduksjon), endring fra baseline til uke 6 i volum per tømning, en rekke urodynamiske parametre (cystometri med fylling), pasientrapportert livskvalitet ved bruk av spørreskjemaet I-QOL (incontinence quality of life) (inkluderer begrensende unnnvikende atferd, psykososial påvirkning og sosial skam) samt totalt inntrykk av behandlingsresponsen.

Samlede resultater fra de pivotale studiene er presentert i tabellen under:

Primære og sekundære endepunkter fra samlede pivotale studier (randomisert populasjon)

	Placebo (N = 162)	Dysport 600 E (N = 162)	Dysport 800 E (N = 161)
Ukentlige urininkontinensepisoder			
Uke 2			
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-8,6 (-12,2, -4,9)	-10,6 (-14,3, -7,0)
p-verdi		< 0,0001	< 0,0001
Uke 6			
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-10,0 (-13,5, -6,5)	-10,9 (-14,4, -7,4)
p-verdi		< 0,0001	< 0,0001
Uke 12			
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-11,3 (-15,2, -7,3)	-13,6 (-17,6, -9,7)
p-verdi		< 0,0001	< 0,0001
Ingen urininkontinensepisoder, uke 6[a]			
Andel forsøkspersoner	2,9 %	36,1 %	28,8 %
Oddsratio vs. placebo (95 % KI)		18,9 (6,9, 51,9)	15,5 (5,6, 42,9)
p-verdi		< 0,0001	< 0,0001
Maksimal cystometrisk kapasitet (ml), uke 6 [b]			
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6)	175,8 (13,7)
Forskjell fra placebo (95 % KI)		168,5 (132,4, 204,7)	179,8 (143,5, 216,1)
p-verdi		< 0,0001	< 0,0001
Ingen ufrivillige sammentrekninger av detrusor, uke 6 [b]			
Andel forsøkspersoner	6,6 %	44,0 %	55,0 %
Oddsratio vs. placebo (95 % KI)		11,9 (5,3, 26,6)	18,6 (8,3, 41,7)
p-verdi		< 0,0001	< 0,0001
Volum ved første ufrivillige sammentrekning av detrusor (ml), uke 6 [b]			
LS gjennomsnittlig endring (SE)	12,3 (14,7)	166,4 (14,4)	191,2 (14,6)
Forskjell fra placebo (95 % KI)		154,1 (116,0, 192,1)	178,9 (140,4, 217,5)
p-verdi		< 0,0001	< 0,0001

Maksimalt trykk i detrusor under lagring (cmH₂O), uke 6 [b]			
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2)	-35,4 (2,2)
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-28,2 (-34,0, -22,3)	-30,4 (-36,3, -24,5)
p-verdi		< 0,0001	< 0,0001
I-QOL totalscore [c], uke 6			
LS gjennomsnittlig endring (SE)	7,1 (1,8)	22,1 (1,8)	22,2 (1,7)
Forskjell fra placebo (95 % KI)		15,0 (10,4, 19,6)	15,1 (10,5, 19,7)
p-verdi		< 0,0001	< 0,0001
I-QOL = “incontinence quality of life”; LS = minste kvadrat; SE = standardfeil [a] Andel pasienter som oppnådde minst en 75 % reduksjon fra baseline ved uke 6 i inkontinensepisoder, var henholdsvis 62,5 % og 57,6 % i Dysport 600 E- og 800 E-gruppene sammenlignet med 15,0 % i placebogruppen. Tilsvarende andeler som oppnådde minst en 50 % reduksjon var 73,6 % og 67,6 % versus 34,3 %. [b] Basert på urodynamisk populasjon (N = 447) siden studiespesifikk urodynamikk ikke ble utført hos alle pasienter: N = 148 (placebo), N = 153 (Dysport 600 E), N = 146 (Dysport 800 E) [c] I-QOL totalscore-skalaen varierer fra 0 (maksimalt problem) til 100 (ingen problemer). Den rapporterte minimale viktige forskjellen i I-QOL totalscore hos populasjonen med nevrogen detrusoroveraktivitet, er 11 poeng. Signifikante forbedringer sammenlignet med placebo ble også observert i score for hvert enkelt kategori (begrensende unnnvikende atferd, psykososial påvirkning og sosial skam)			

Signifikante forbedringer i endring fra baseline av volum per tømning og den urodynamiske parameteren detrusors ettergivelse (compliance), ble også observert i de to Dysportgruppene sammenlignet med placebo. I tillegg til den inkontinensspesifikke helserelaterte livskvaliteten målt med I-QOL, viste pasientens totale inntrykk av behandlingsresponsen målt med en 7-poengskala (fra «svært mye bedre» til «svært mye verre»), en signifikant bedre respons etter Dysportbehandling sammenlignet med placebo.

For alle effektendepunktene opplevde pasientene en konsistent respons ved gjentatt behandling med Dysport. Det var 426, 217 og 76 forsøkspersoner som fikk minst 1, 2 og 3 behandlinger med Dysport. Gjennomsnittlig reduksjon av ukentlige episoder med urininkontinens ved uke 6 på tvers av Dysportsykluser, var -21,2 til -22,3 for Dysport 600 E og -21,3 til -23,7 for Dysport 800 E.

Median tid til gjentatt behandling var 39 til 47 uker etter den første behandlingen med Dysport, selv om mer enn 40 % av pasientene ikke var behandlet på nytt ved uke 48.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Undersøkelser der I¹²⁵ merket toksin ble benyttet har vist at reseptorbindingen er spesifikk. Dose-responsundersøkelser hos aper har vist at det ved lave doser ble en forsinkelse på 2-3 dager med maksimal effekt 5-6 dager etter injeksjon.

Virkningstiden, målt som endringer i okulær linje, samt muskelparalyse, varierte mellom 2 uker og 8 måneder. Dette mønsteret sees også hos mennesker og tilskrives bindingen av toksinet, transporten over nervemembranen og forandringen i den nevromuskulære overføringen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Intramuskulær administrasjon (tverrstripet muskulatur)

I en kronisk toksisitetsstudie hos rotter med opptil 12 enheter/dyr, var det ingen tegn på systematisk toksisitet. Reproduksjonstoksitetsstudier hos drektige rotter og kaniner som daglig fikk intramuskulære injeksjoner med *Clostridium botulinum* type A toksin–hemagglutininkompleks, med doser på henholdsvis 79 enheter/kg og 42 enheter/kg, viste ingen embryo/føtal toksisitet. Alvorlig maternal toksisitet forbundet med implantasjonstap ble observert ved høye doser hos begge arter. *Clostridium botulinum* type A toksin–hemagglutininkompleks viste ingen teratogen aktivitet hos verken rotter eller kaniner, og det ble ikke observert effekter i pre- og postnatale studier hos F1-generasjonen hos rotter. Fertiliteten hos hanner og hunner ble nedsatt på grunn av redusert parring sekundært til muskelparalyse ved høye doser.

I en juvenil toksisitetsstudie ble rotter behandlet ukentlig fra avvenningsalderen på dag 21 etter fødselen opp til 13 ukers alder, sammenlignbart med barn fra 2 års alder til unge voksne (11 administreringer i løpet av 10 uker, opp til en total dose på omtrent 33 enheter/kg). Det ble ikke sett uønskede effekter på postnatal vekst (inkludert skjelettevaluering), forplantnings-, nevrologisk og nevroatferdsutvikling.

Effektene i prekliniske studier med hensyn til reproduksjon, juvenil og kronisk toksisitet var begrenset til endringer i injiserte muskler som var forbundet med virkningsmekanismen til *Clostridium botulinum* type A toksin–hemagglutininkompleks.

Det er ikke observert okulær irritasjon etter administrering av *Clostridium botulinum* type A toksin–hemagglutininkompleks i øyet hos kaniner.

Administrasjon i detrusor

I en toksisitetsstudie med enkeltdoser hos rotter og aper, var det ingen funn relatert til *Clostridium botulinum*-toksin type A i urinblæren ved noen av de undersøkte dosene. Ved doser over NOAEL på 67 E/kg hos rotter og 40 E/kg hos aper, ble vekttap, redusert aktivitet og tegn på respiratorisk distress rapportert hos begge arter. Slike tegn indikerer systemisk toksisitet som også ble observert i prekliniske studier utført for å undersøke sikkerheten av *Clostridium botulinum*-toksin type A i tverrstripet muskulatur.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Humant albumin, laktosemonohydrat.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Pulver til injeksjonsvæske i uåpnet pakning: 2 år

Etter rekonstituering er stabilitet påvist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Av mikrobiologiske årsaker bør ferdigblandet oppløsning brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering, noe som vanligvis ikke bør være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver til injeksjonsvæske i uåpnet pakning skal oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av ufarget type I glass forseglet med gummipropp og aluminiumshette.
Pakninger med 1 x 1 og 2 x 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dysport pulver til injeksjonsvæske er et hvitt frysetørret pulver som skal løses opp i 0,6 ml, 1,5 ml eller 3 ml steril natriumkloridoppløsning (0,9 %) før bruk, slik at man oppnår en oppløsning med 500, 200 eller 100 enheter per ml.

Nålestørrelse 23 eller 25 bør anvendes. Den synlige midtre delen av gummiproppen skal rengjøres med alkohol før nålen stikkes inn i septum.

Instruksjoner for alle indikasjoner unntatt urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet

Dysport skal gis intramuskulært, intradermalt eller subkutan.

Instruksjoner for fortynning ved behandling av urininkontinens som følge av nevrogen detrusoroveraktivitet:

Etter tilberedning skal det nødvendige volumet på 15 ml av rekonstituert Dysport til injeksjon være likt fordelt på to 10 ml-sprøyter. Hver sprøyte skal inneholde 7,5 ml rekonstituert Dysport med samme konsentrasjon.

Etter rekonstituering i sprøyten, skal legemidlet brukes umiddelbart.

Instruksjoner for fortynning ved bruk av hetteglass med 300 E

- **For dosen 600 E:** Rekonstituer to hetteglass à 300 enheter, hvert av dem med 1,5 ml av 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmiddel. I den første 10 ml-sprøyten, trekk opp hele oppløsningen på 1,5 ml fra det første hetteglasset. I den andre 10 ml-sprøyten, trekk opp hele oppløsningen på 1,5 ml fra det andre hetteglasset. Fullfør rekonstitusjonen ved å tilsette 6,0 ml av 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmiddel i begge sprøytene og bland forsiktig.
Dette gir to 10 ml-sprøyter som hver inneholder 7,5 ml og som til sammen inneholder 600 enheter rekonstituert Dysport.
- **For dosen 800 enheter:** Rekonstituer tre hetteglass à 300 enheter, hvert av dem med 1,5 ml av 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmiddel. I den første 10 ml-sprøyten, trekk opp hele oppløsningen på 1,5 ml fra det første hetteglasset og 0,5 ml fra det andre hetteglasset. I den andre 10 ml-sprøyten, trekk opp 0,5 ml fra det andre hetteglasset og hele oppløsningen på 1,5 ml fra det tredje hetteglasset. Fullfør rekonstitusjonen ved å tilsette 5,5 ml av

9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmiddel i begge sprøytene og bland forsiktig.

Dette gir to 10 ml-sprøyter som hver inneholder 7,5 ml, og som til sammen inneholder 800 enheter rekonstituert Dysport.

Instruksjoner for fortynning ved bruk av en kombinasjon av hetteglass med 500 E og 300 E (kun aktuelt for dosen 800 E)

- **Før dosen 800 enheter:** Rekonstituer hetteglasset med 500 enheter med 2,5 ml av 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmiddel, og hetteglasset med 300 enheter med 1,5 ml av 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmiddel. I den første 10 ml-sprøyten, trekk opp 2 ml fra hetteglasset med 500 enheter. I den andre 10 ml-sprøyten, trekk opp gjenværende oppløsning på 0,5 ml fra hetteglasset med 500 enheter og hele oppløsningen på 1,5 ml fra hetteglasset med 300 enheter. Fullfør rekonstitusjonen ved å tilsette 5,5 ml av 9 mg/ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmiddel i begge sprøytene og bland forsiktig.
Dette gir to 10 ml-sprøyter som hver inneholder 7,5 ml, og som til sammen inneholder 800 enheter rekonstituert Dysport.

Alle brukte hetteglass, sprøyter og tilsølte gjenstander må autoklaveres, eller så skal gjenværende botulinumtoksin type A inaktiveres ved hjelp av fortynnet hypoklorittoppløsning (0,5 %).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE-164 51 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-13962

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. juli 2021

10. OPPDATERINGSDATO

09.08.2022