

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dysport 300 E poeder voor oplossing voor injectie

Dysport 500 E poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dysport 300 E poeder voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat 300 E *Clostridium botulinum* type A toxine-hemagglutininecomplex.

Dysport 500 E poeder voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat 500 E *Clostridium botulinum* type A toxine-hemagglutininecomplex.

1 ng komt overeen met 40 eenheden.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Blefarospasmen bij volwassenen
- Hemifacialisspasmen bij volwassenen
- Spasmodische torticollis bij volwassenen
- Dynamische pes equinus (spitsvoet) misvorming veroorzaakt door spasticiteit bij pediatrische cerebral palsy patiënten van 2 jaar en ouder
- Symptomatische behandeling van focale spasticiteit van de bovenste ledematen bij pediatrische cerebral palsy patiënten van 2 jaar of ouder
- Symptomatische behandeling van focale spasticiteit van de bovenste ledematen bij volwassenen
- Symptomatische behandeling van focale spasticiteit van het enkelgewricht bij volwassenen
- Axillaire hyperhidrosis
- Urine-incontinentie bij volwassenen met neurogene detrusor overactiviteit als gevolg van een ruggenmergletsel (traumatisch of niet-traumatisch) of multiple sclerose, die regelmatig steriele intermitterende blaassondage ('*clean intermittent catheterisation*', *CIC*) ondergaan.

Noot:

Vooraleer de behandeling met Dysport te starten moet de patiënt erop worden gewezen dat ook andere behandelopties bestaan (medicinaal, chirurgisch) en dat niet alle patiënten reageren op de behandeling met Dysport. Sommige patiënten kunnen ook enkel een gedeeltelijke symptoomverlichting ervaren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De eenheden zijn specifiek voor een product en niet verwisselbaar met die van andere botulinumtoxineproducten.

Dysport mag enkel toegediend worden door daartoe degelijk opgeleide artsen.

Het centrale zichtbare gedeelte van de rubberen stop moet onmiddellijk vóór het doorprikken van het septum met alcohol gereinigd worden. Hiervoor dient een steriele 23 of 25 Gauge naald gebruikt te worden.

Behalve voor de indicatie urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit (verderop specifieke instructies) zijn reconstitutie-instructies voor het bekomen van concentraties specifiek voor elke indicatie als volgt:

| Resulterende dosering (E/per ml) | Diluent* per 300 E flacon | Diluent* per 500 E flacon |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 500 E | 0,6 ml | 1 ml |
| 200 E | 1,5 ml | 2,5 ml |
| 100 E | 3 ml | 5 ml |

**bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie*

Voor spasticiteit bij pediatrische cerebraal palsy patiënten, waarbij gedoseerd wordt in eenheden per kg lichaamsgewicht, kan verdere verdunning vereist zijn om het uiteindelijke injectievolume te bekomen.

Verdunningsinstructies voor urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit.

Het eindresultaat na bereiding is dat de vereiste 15 ml gereconstitueerde Dysport oplossing voor injectie gelijk verdeeld is over twee 10 ml-spuiten: namelijk in beide spuiten 7,5 ml gereconstitueerde Dysport oplossing in dezelfde concentratie.

Na reconstitutie in de spuit moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Verdunningsinstructies bij gebruik van injectieflacons van 300 E

- Voor de 600 E dosering:
Reconstitueer twee injectieflacons van 300 E elk met 1,5 ml bewaarmiddelvrije natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) oplossing voor injectie.
Trek de volledige inhoud van 1,5 ml uit de eerste injectieflacon op in de eerste 10 ml-injectiespuit en trek de volledige inhoud van 1,5 ml uit de tweede injectieflacon op in de tweede 10 ml-injectiespuit.
Voltooi de reconstitutie door 6 ml bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie toe te voegen aan beide injectiespuiten en voorzichtig te mengen.
Dit resulteert in twee 10 ml-injectiespuiten die elk 7,5 ml bevatten, in totaal goed voor 600 E gereconstitueerde Dysport oplossing.
- Voor de 800 E dosering:
Reconstitueer drie injectieflacons van 300 E elk met 1,5 ml bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie.
Trek de volledige inhoud van 1,5 ml uit de eerste injectieflacon en 0,5 ml uit de tweede injectieflacon op in de eerste 10 ml-injectiespuit. Trek 0,5 ml uit de tweede injectieflacon en de volledige inhoud van 1,5 ml uit de derde injectieflacon op in de tweede 10 ml-injectiespuit.
Voltooi de reconstitutie door 5,5 ml bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie toe te voegen aan beide injectiespuiten en voorzichtig te mengen.
Dit resulteert in twee 10 ml-injectiespuiten die elk 7,5 ml bevatten, in totaal goed voor 800 E gereconstitueerde Dysport oplossing.

Verdunningsinstructies bij gebruik van injectieflacons van 500 E

- Voor de 600 E dosering:
Reconstitueer twee injectieflacons van 500 E elk met 2,5 ml bewaarmiddelvrije natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) oplossing voor injectie.

Trek 1,5 ml uit de eerste injectieflacon op in de eerste 10 ml-injectiespuit en trek 1,5 ml uit de tweede injectieflacon op in de tweede 10 ml-injectiespuit.

Voltooi de reconstitutie door 6 ml bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie toe te voegen aan beide injectiespuiten en voorzichtig te mengen.

Dit resulteert in twee 10 ml-injectiespuiten die elk 7,5 ml bevatten, in totaal goed voor 600 E gereconstitueerde Dysport oplossing.

- Voor de 800 E dosering:

Reconstitueer twee injectieflacons van 500 E elk met 2,5 ml bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie.

Trek 2 ml uit de eerste injectieflacon op in de eerste 10 ml-injectiespuit en trek 2 ml uit de tweede injectieflacon op in de tweede 10 ml-injectiespuit.

Voltooi de reconstitutie door 5,5 ml bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie toe te voegen aan beide injectiespuiten en voorzichtig te mengen.

Dit resulteert in twee 10 ml-injectiespuiten die elk 7,5 ml bevatten, in totaal goed voor 800 E gereconstitueerde Dysport oplossing.

Verdunningsinstructies bij gebruik van een combinatie van injectieflacons van 300 E en 500 E (enkel van toepassing voor de dosis van 800 E)

- Voor de 800 E dosering:

Reconstitueer de injectieflacon van 500 E met 2,5 ml bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie, en de injectieflacon van 300 E met 1,5 ml bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie.

Trek 2 ml uit de injectieflacon van 500 E op in de eerste 10 ml-injectiespuit. Trek de resterende 0,5 ml uit de injectieflacon van 500 E en de volledige inhoud van 1,5 ml uit de injectieflacon van 300 E op in de tweede 10 ml-injectiespuit..

Voltooi de reconstitutie door 5,5 ml bewaarmiddelvrije 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie toe te voegen aan beide injectiespuiten en voorzichtig te mengen.

Dit resulteert in twee 10 ml-injectiespuiten die elk 7,5 ml bevatten, in totaal goed voor 800 E gereconstitueerde Dysport oplossing.

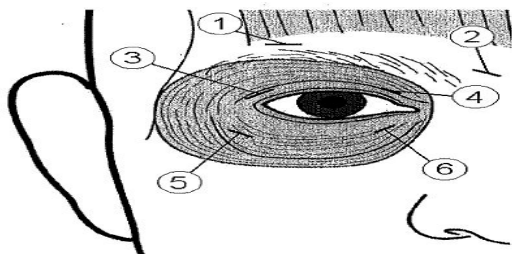
Blefarospasmen en hemifacialisspasmen

Dosering

In een dosisbepalende klinische studie in verband met het gebruik van Dysport voor de behandeling van benigne essentiële blefarospasmen was een dosis van 40 eenheden per oog zeer effectief. Een dosis van 80 eenheden per oog leidde tot een langere duur van het effect. De incidentie van plaatselijke bijwerkingen, in het bijzonder van ptosis, was evenwel dosisgebonden. Bij de behandeling van blefarospasmen en hemifacialisspasmen mag de maximale dosis de totale dosis van 120 eenheden per oog niet overschrijden.

Een mediale injectie van 10 eenheden (0,05 ml) en een laterale injectie van 10 eenheden (0,05 ml) dienen toegediend te worden ter hoogte van de verbinding tussen de preseptale en orbitale delen van zowel de bovenste (3 en 4) als onderste (5 en 6) orbicularis oculi-spielen van elk oog.

Om het risico op ptosis te verminderen, moeten injecties naast de levator palpebrae superioris vermeden worden.



Bij de injecties in het bovenste ooglid dient de injectienaald van het centrum te worden afgericht om de m. levator palpebrae te vermijden. Een schema voor hulp bij het plaatsen van deze injecties is bijgevoegd. Verbetering van de symptomen kan verwacht worden 2 tot 4 dagen na de injectie, met een maximaal effect binnen de 2 weken.

Ter voorkoming dat de symptomen terugkomen worden de injecties om de 12 weken herhaald of wanneer nodig, afhankelijk van de individuele patiënt, maar niet vaker dan om de 12 weken.

Bij deze herhalingsinjecties, als de respons op de initiële behandeling als onvoldoende wordt beschouwd, kan de dosis per oog worden vermeerderd tot 60 eenheden: 10 eenheden (0,05 ml) mediaal en 20 eenheden (0,1 ml) lateraal, 80 eenheden: 20 eenheden (0,1 ml) mediaal en 20 eenheden (0,1 ml) lateraal of tot 120 eenheden: 20 eenheden (0,1 ml) mediaal en 40 eenheden (0,2 ml) lateraal boven en onder elk oog op de eerder beschreven wijze. Er kunnen ook injecties gegeven worden op bijkomende plaatsen in de frontalis spier boven de wenkbrauw (1 en 2) als spasmen hier interfereren met het zicht.

Bij unilaterale spasmen dient de behandeling beperkt te blijven tot het aangedane oog. Patiënten met hemifacialisspasmen dienen op dezelfde wijze behandeld te worden als patiënten met unilaterale blefarospasmen. De aanbevolen dosissen zijn geschikt voor volwassenen van elke leeftijd alsook voor bejaarden.

Pediatische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van Dysport in de behandeling van blefarospasmen en hemifacialisspasmen bij kinderen werden niet aangetoond.

Wijze van toediening

Bij de behandeling van blefarospasmen en hemifacialisspasmen wordt Dysport 300 E gereconstitueerd met 1,5 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie, of wordt Dysport 500 E gereconstitueerd met 2,5 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie, om een oplossing te bekomen die 200 eenheden per ml bevat.

Dysport wordt toegediend door middel van een subcutane injectie, mediaal en lateraal ter hoogte van de verbinding tussen de preseptale en orbitale delen van zowel de bovenste als onderste orbicularis oculi-spiers van elk oog.

Spasmodische torticollis

Dosering

De aanbevolen dosissen voor torticollis zijn geschikt voor volwassenen van elke leeftijd, op voorwaarde dat de volwassenen een normaal lichaamsgewicht hebben en geen aantoonbare lage nekspiermassa hebben. Een lagere dosis kan aangewezen zijn bij een patiënt met duidelijk ondergewicht of bij bejaarden die een verminderde spiermassa kunnen hebben.

De aanbevolen dosering voor de behandeling van spasmodische torticollis is 500 eenheden per patiënt. Deze hoeveelheid moet verspreid in de twee of drie meest actieve nekspieren worden toegediend. Injecties worden het meest toegepast in de sternomastoid spier, de splenius capitis en trapezius spier.

Voor rotatietorticollis: verdeel de 500 eenheden door 350 eenheden toe te dienen in de m. splenius capitis, ipsilateraal t.o.v. de richting van de kin-/hoofdrotatie en 150 eenheden in de m. sternocleidomastoideus, contralateraal t.o.v. de rotatie.

Voor laterocollis: verdeel de 500 eenheden door 350 eenheden toe te dienen in de ipsilaterale m. splenius capitis en 150 eenheden in de ipsilaterale m. sternocleidomastoideus. In geval van schouderlevatie kan een behandeling van de ipsilaterale m. trapezius of m. levator scapulaire eveneens noodzakelijk zijn afhankelijk van zichtbare hypertrofie van de spier of elektromyografische EMG-bevindingen. Als 3 spieren geïnjecteerd dienen te worden, verdeel de 500 eenheden als volgt: 300 eenheden in de m. splenius capitis, 100 eenheden in de m. sternocleidomastoideus en 100 eenheden in de derde spier.

Voor retrocollis: verdeel de 500 eenheden door 250 eenheden toe te dienen in elk van de m. splenius capitis. Bilaterale injecties in de m. splenii kunnen het risico op nekspierzwakte verhogen.

Alle andere vormen van torticollis zijn in hoge mate afhankelijk van de kennis van de specialist en van EMG om de meest actieve spieren te identificeren en behandelen.

EMG dient diagnostisch gebruikt te worden bij alle complexe vormen van torticollis, bij herevaluatie na mislukte injecties bij niet-complexe gevallen, en bij het begeleiden van injecties in diepe spieren of bij patiënten met overgewicht die moeilijk palpeerbare nekspieren hebben.

Voor volgende injecties kunnen de dosissen aangepast worden volgens de klinische respons en geobserveerde bijwerkingen. Dosissen tussen de 250 en 1000 eenheden worden aanbevolen, alhoewel hogere dosissen gepaard kunnen gaan met meer bijwerkingen, voornamelijk dysfagie. De maximaal toegediende dosis mag niet meer dan 1000 eenheden bedragen.

Verbetering van de torticollis symptomen kan binnen één week worden verwacht. De injecties mogen ongeveer om de 16 weken herhaald worden of zoals nodig om een respons te behouden, doch niet vaker dan om de 12 weken.

Pediatische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van Dysport in deze indicatie bij kinderen werden niet aangetoond.

Wijze van toediening

Bij de behandeling van spasmodische torticollis wordt Dysport 300 E gereconstitueerd met 0,6 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie, of wordt Dysport 500 E gereconstitueerd met 1 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie, om een oplossing te bekomen die 500 eenheden per ml bevat. Bij de behandeling van spasmodische torticollis dient Dysport intramusculair te worden toegediend op de hierboven vermelde wijze.

Focale spasticiteit bij kinderen van 2 jaar of ouder

Dynamische pes equinus (spitsvoet) misvorming veroorzaakt door focale spasticiteit bij pediatrische cerebral palsy patiënten

Dosering

Dosering bij initiële en verdere behandeling dient afgestemd te worden op het individu, op basis van de omvang, het aantal en de locatie van de betrokken spieren, de ernst van spasticiteit, de aanwezigheid van lokale spierzwakte, de respons van de patiënt op de vorige behandeling en/of diens historiek van vermoedelijke bijwerkingen met botuline toxines.

De maximale totale dosis van Dysport toegediend per behandeling mag niet hoger zijn dan 15 eenheden/kg voor unilaterale onderste ledematen injecties of 30 eenheden/kg voor bilaterale injecties. Bijkomend mag de totale dosis van Dysport per behandeling niet hoger zijn dan 1000 eenheden ofwel 30 eenheden/kg, het laagste van de twee. De totale toegediende dosis moet verdeeld worden tussen de getroffen spastische spieren van de onderste ledemaat/ledematen. Indien mogelijk moet de dosis verdeeld worden over meer dan één injectieplaats in een enkele spier. Per injectieplaats mag er niet meer dan 0,5 ml Dysport toegediend worden. Zie onderstaande tabel voor de aanbevolen dosering.

| Spier | Aanbevolen doseringsrange per spier per been (E/kg lichaamsgewicht) | Aantal injectieplaatsen per spier |
|---------------------|---|-----------------------------------|
| Distaal | | |
| Gastrocnemius | 5 tot 15 E/kg | tot 4 |
| Soleus | 4 tot 6 E/kg | tot 2 |
| Tibialis posterior | 3 tot 5 E/kg | tot 2 |
| Totale dosis | tot 15 E/kg/been | |

Hoewel de precieze locatie van injectieplaatsen kan worden bepaald door middel van palpatie, wordt het gebruik van een begeleidende techniek voor het injecteren, zoals elektromyografie, elektrische stimulatie of echoscopie, aanbevolen.

Dysport behandeling dient herhaald te worden wanneer het effect van de vorige injectie is verminderd, maar niet vaker dan om de 12 weken. De meeste patiënten in de klinische studies werden tussen de 16 en 22 weken opnieuw behandeld. Bij sommige patiënten hield de respons langer aan, tot 28 weken. De ernst en het patroon van de spierspasticiteit op het tijdstip van de herinjectie kan aanpassingen vereisen op vlak van de Dysport dosering en de te injecteren spieren.

Focale spasticiteit van de bovenste ledematen bij pediatrische cerebral palsy patiënten

Dosering

De dosis bij een eerste en een vervolgbehandeling dient te worden aangepast aan de individuele patiënt op basis van de grootte van de spieren, het aantal en de locatie van de aangedane spieren, de ernst van de spasticiteit, de aanwezigheid van plaatselijke spierzwakte, de respons van de patiënt op de vorige behandeling en/of eerder opgetreden ongewenste bijwerkingen met botulinetoxines.

De maximale dosis Dysport die per behandelingssessie wordt toegediend voor unilaterale injecties, mag niet hoger zijn dan 16 eenheden/kg of 640 eenheden, afhankelijk van wat het laagst is. Voor bilaterale injecties mag de maximale dosis Dysport per behandelingssessie niet hoger zijn dan 21 eenheden/kg of 840 eenheden, afhankelijk van wat het laagst is.

De totale toegediende dosis dient te worden verdeeld over de aangetaste spastische spieren van de arm(en). Er dient niet meer dan 0,5 ml Dysport te worden toegediend op een enkele injectieplaats. Zie de onderstaande tabel voor de aanbevolen doseringen:

Dosering van Dysport volgens spier voor spasticiteit in de bovenste ledematen bij kinderen

| Spier | Aanbevolen dosisbereik per spier per bovenste lidmaat (eenheden/kg lichaamsgewicht) | Aantal injectieplaatsen per spier |
|--|---|-----------------------------------|
| Brachialis | 3 tot 6 E/kg | Max. 2 |
| Brachioradialis | 1,5 tot 3 E/kg | 1 |
| Biceps brachii | 3 tot 6 E/kg | Max. 2 |
| Pronator teres | 1 tot 2 E/kg | 1 |
| Pronator quadratus | 0,5 tot 1 E/kg | 1 |
| Flexor carpi radialis | 2 tot 4 E/kg | Max. 2 |
| Flexor carpi ulnaris | 1,5 tot 3 E/kg | 1 |
| Flexor digitorum profundus | 1 tot 2 E/kg | 1 |
| Flexor digitorum superficialis | 1,5 tot 3 E/kg | Max. 4 |
| Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis | 0,5 tot 1 E/kg | 1 |
| Adductor pollicis | 0,5 tot 1 E/kg | 1 |
| Totale dosis | Maximaal 16 E/kg in één bovenste lidmaat (en niet meer dan 21 E/kg als beide bovenste ledematen worden geïnjecteerd) | |

Hoewel de injectieplaatsen kunnen worden bepaald door middel van palpatie, wordt het gebruik van een begeleidende techniek voor het injecteren, zoals EMG, elektrische stimulatie of echoscopie, aanbevolen voor het bepalen van de te injecteren spieren.

De behandeling met Dysport dient te worden herhaald indien het effect van een vorige injectie is verminderd, maar niet eerder dan 16 weken na de vorige injectie. Het merendeel van patiënten in de klinische studie werd tussen de 16 en 28 weken opnieuw behandeld; echter, bij sommige patiënten hield de respons langer aan, d.w.z. 34 weken of langer. De ernst en het patroon van de spasticiteit op het moment van de herinjectie kunnen aanpassingen vereisen op het vlak van de dosering van Dysport en de te injecteren spieren.

Focale spasticiteit van dynamische pes equinus (spitsvoet) misvorming en de bovenste ledematen bij pedriatische cerebral palsy patiënten

Dosering

Bij de behandeling van spasticiteit van zowel de bovenste als de onderste ledematen bij kinderen van 2 jaar en ouder, zie de rubriek dosering voor de individuele indicatie, d.w.z. behandeling van focale spasticiteit van de bovenste ledematen of dynamische pes equinus (spitsvoet) misvorming bij pediatrische cerebral palsy patiënten. De dosis Dysport die geïnjecteerd dient te worden voor een gelijktijdige behandeling, mag een totale dosis per behandelingssessie van 30 eenheden/kg of 1000 eenheden (afhankelijk van wat het laagst is) niet overschrijden.

Herbehandeling van zowel de bovenste als de onderste ledematen mag overwogen worden, wanneer het effect van de vorige injectie verminderd is, maar niet vaker dan om de 12 tot 16 weken na de vorige behandelingssessie. De optimale tijd tot herbehandeling moet geselecteerd worden op basis van de vooruitgang van de persoon en zijn respons op de behandeling.

Wijze van toediening

Bij de behandeling van focale spasticiteit van dynamische pes equinus (spitsvoet) misvorming of van de bovenste ledematen of in combinatie van beide bij pediatrie cerebrale palsy patiënten, wordt Dysport gereconstitueerd met natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie (zie ook rubriek 6.6) en wordt via intramusculaire injectie toegediend op de hierboven vermelde wijze.

Symptomatische behandeling van focale spasticiteit van de bovenste ledematen bij volwassenen

Dosering

Dosering bij initiële en verdere behandeling dient afgestemd te worden op het individu, op basis van de omvang, het aantal en de locatie van de betrokken spieren, de ernst van spasticiteit, de aanwezigheid van lokale spierzwakte, de respons van de patiënt op de vorige behandeling en/of diens historiek van vermoedelijke bijwerkingen met botuline toxines.

In klinische studies werden doseringen van 500 E, 1000 E en 1500 E verdeeld over geselecteerde spieren op een welbepaalde behandelingssessie. Doseringen hoger dan 1000 E en tot 1500 E kunnen worden toegediend wanneer ook de schouder spieren worden geïnjecteerd. Zie onderstaande tabel voor de aanbevolen dosering.

| Spier | Aanbevolen dosering¹ Dysport (E) | Aantal injectieplaatsen² per spier |
|--|--|--|
| Flexor carpi radialis (FCR) | 100-200 E | 1 |
| Flexor carpi ulnaris (FCU) | 100-200 E | 1 |
| Flexor digitorum profundus (FDP) | 100-200 E | 1 |
| Flexor digitorum superficialis (FDS) | 150-250 E | 1 |
| Flexor pollicis longus | 100-200 E | geen specifieke info |
| Adductor pollicis | 25-50 E | geen specifieke info |
| Brachialis | 200-400 E | geen specifieke info |
| Brachioradialis | 100-200 E | geen specifieke info |
| Biceps brachii (BB) | 300-400 E | 2 |
| Pronator teres | 100-200 E | geen specifieke info |
| Triceps brachii (caput longum) | 150-300 E | 1-2 |
| Pectoralis major | 150-300 E | 1-2 |
| Subscapularis | 150-300 E | 1-2 |
| Latissimus dorsi | 150-300 E | 1-2 |
| ¹ De aanvangsdosis dient verminderd te worden indien er reden is om aan te nemen dat deze dosis kan resulteren in excessieve zwakte van de doelspieren, zoals bij patiënten waarvan de doelspieren klein zijn, waarbij de BB spier niet geïnjecteerd dient te worden of bij patiënten die multilevel injecties moeten toegediend krijgen; ² Het aantal plaatsen hangt af van het volume van de spier waarin geïnjecteerd wordt. | | |

meer dan 1 ml toegediend worden. Doseringen hoger dan 1500 E werden niet onderzocht voor de behandeling van spasticiteit van de bovenste ledematen bij volwassenen.

Hoewel de precieze locatie van injectieplaatsen kan worden bepaald door middel van palpatie, wordt het gebruik van een begeleidende techniek voor het injecteren, zoals elektromyografie, elektrische stimulatie of echoscopie, aanbevolen om de injectieplaatsen precies te helpen lokaliseren.

Dysport behandeling dient herhaald te worden indien het effect van de vorige injectie is verminderd, maar niet vaker dan om de 12 weken.

De meeste patiënten in de klinische studies werden tussen de 12 en 16 weken opnieuw behandeld.

Bij sommige patiënten hield de respons langer aan, tot 20 weken. De ernst en het patroon van de spierspasticiteit op het tijdstip van de herinjectie kan aanpassingen vereisen op vlak van de Dysport dosering en de te injecteren spieren.

Klinische verbetering kan binnen één week verwacht worden.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Op basis van de klinische ervaring werden geen verschillen in respons aangetoond tussen oudere en jongere volwassen patiënten. In het algemeen moeten oudere patiënten geobserveerd worden om hun tolerantie van botulinum type A toxine-hemagglutininecomplex te evalueren, omwille van de grotere frequentie van gelijktijdige ziekten en andere medicamenteuze behandelingen.

Symptomatische behandeling van focale spasticiteit van het enkelgewricht bij volwassenen (Symptomatische behandeling van focale spasticiteit van de onderste ledematen bij volwassenen)

Dosering

Dosissen van maximum 1500 eenheden mogen intramusculair toegediend worden in één enkele behandelingssessie. De precieze dosering bij initiële en verdere behandeling dient afgestemd te worden op het individu, op basis van het aantal en de omvang van de betrokken spieren, de ernst van de spasticiteit, de aanwezigheid van lokale spierzwakte en de respons van de patiënt op de vorige behandeling. De totale dosis mag echter niet hoger zijn dan 1500 eenheden. Over het algemeen mag er per injectieplaats niet meer dan 1 ml toegediend worden.

| Spier | Aanbevolen dosering Dysport (E) | Aantal injectieplaatsen per spier |
|-------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Distaal | | |
| Soleus | 300-550 E | 2 - 4 |
| Gastrocnemius | | |
| Caput mediale | 100-450 E | 1 - 3 |
| Caput laterale | 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 |

De ernst en het patroon van de spierspasticiteit op het tijdstip van de herinjectie kan aanpassingen vereisen op vlak van de Dysport dosering en de te injecteren spieren.

Hoewel de precieze locatie van injectieplaatsen kan worden bepaald door middel van palpatie, wordt het gebruik van een begeleidende techniek voor het injecteren, zoals elektromyografie, elektrische stimulatie of echoscopie, aanbevolen om de injectieplaatsen precies te helpen lokaliseren.

Dysport behandelingen dienen herhaald te worden om de 12 tot 16 weken of langer, indien nodig, op basis van het terugkeren van de klinische symptomen, maar niet vaker dan om de 12 weken na de vorige injectie.

Bovenste en onderste ledematen

Als in één sessie zowel behandeling van de bovenste als van de onderste ledematen nodig is, dient de dosis Dysport die in elk van de ledematen wordt ingespoten aan de individuele noden te worden aangepast, zonder daarbij een totale dosis van 1500 U te overschrijden.

Wijze van toediening (zowel bovenste als onderste ledematen)

Bij de behandeling van focale spasticiteit van zowel de bovenste als de onderste ledematen wordt Dysport 300 E gereconstitueerd met 0,6 ml natriumchloride (0,9%) oplossing, of wordt Dysport 500 E gereconstitueerd met 1,0 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie, om een oplossing te bekomen die 500 eenheden per ml bevat. Dysport wordt intramusculair toegediend in de spieren hierboven vermeld.

Axillaire hyperhidrosis

Dosering

De aanbevolen begin dosis is 100 eenheden per axilla (oksel). Wanneer het gewenste effect niet wordt bereikt, kan bij erop volgende injecties tot 200 eenheden per axilla toegediend worden. De maximaal toegediende dosis mag niet meer dan 200 eenheden per axilla bedragen. Het injectiegebied moet vooraf bepaald worden door het gebruik van de jodium-zetmeeltest. Beide oksels moeten grondig gereinigd en gedesinfecteerd worden. Vervolgens worden op tien plaatsen intradermale injecties toegediend, waarbij elke plaats 10 eenheden krijgt, dus 100 eenheden per oksel. Het maximale effect dient 2 weken na de injectie waarneembaar te zijn. In de meerderheid van de gevallen zal de aanbevolen dosis gedurende ongeveer 48 weken voor een voldoende onderdrukking van de zweetsecretie zorgen. Het tijdstip voor verdere toepassingen dient op individuele basis bepaald te worden, afhankelijk van wanneer de zweetsecretie van de patiënt terug als voorheen is, maar niet frequenter dan om de 12 weken. Er zijn aanwijzingen van een cumulatief effect bij herhaalde dosissen, zodat het tijdstip van elke behandeling van een bepaalde patiënt individueel dient te worden bepaald.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van Dysport in de behandeling van axillaire hyperhidrosis bij kinderen werden niet aangetoond.

Wijze van toediening

Bij de behandeling van axillaire hyperhidrosis wordt Dysport 300 E gereconstitueerd met 1,5 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie, of wordt Dysport 500 E gereconstitueerd met 2,5 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie, om een oplossing te bekomen die 200 eenheden per ml bevat. Bij de behandeling van axillaire hyperhidrosis wordt Dysport toegediend met intradermale injecties op tien plaatsen.

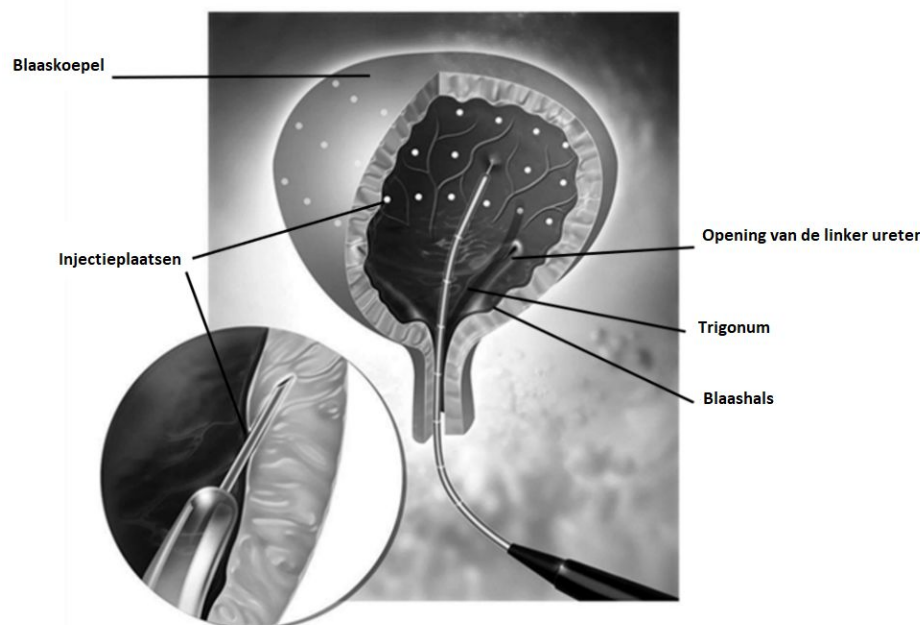
Urine-Incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit:

Dosering:

De aanbevolen dosis is 600 E. Bij onvoldoende respons of bij patiënten met een ernstig ziektebeeld (bv. volgens ernst van tekenen en symptomen en/of urodynamische parameters) kan een dosis van 800 E worden gebruikt.

Dysport dient te worden toegediend aan patiënten die regelmatig steriele intermitterende blaassondage ('clean intermittent catheterisation', CIC) ondergaan.

De totaal toegediende dosis dient over 30 injecties in de detrusor verdeeld te worden, gelijkmatig verdeeld over de gehele detrusorspier, waarbij het trigonum wordt vermeden. Dysport wordt geïnjecteerd via een flexibele of rigide cystoscoop en elke injectie moet uitgevoerd worden tot een diepte van ongeveer 2 mm, met telkens toediening van 0,5 ml. Bij de laatste injectie moet ongeveer 0,5 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie worden geïnjecteerd om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt toegediend.



Een profylactische antibioticabehandeling moet worden gestart volgens de lokale richtlijnen en protocollen of zoals gebruikt in de klinische studies (zie rubriek 5.1).

Anticoagulantia moeten ten minste 3 dagen voor de toediening van Dysport worden stopgezet en mogen pas de dag na de toediening worden hervat. Indien medisch geïndiceerd, kunnen heparines met laag moleculair gewicht toegediend worden 24 uur voor de toediening van Dysport.

Voor de injectie kunnen lokale anesthesie van de urethra of lubrifiërende gel worden aangewend om het comfortabel inbrengen van de cystoscoop te vergemakkelijken. Indien nodig kan ook intravesicale instillatie van een verdund anestheticum (met of zonder sedatie) of algemene anesthesie worden gebruikt. Als een lokaal anestheticum wordt geïnstilleerd, moet de oplossing van het lokaal anestheticum worden gedraineerd, daarna moet de blaas worden geïnstilleerd (gespoeld) met 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie en opnieuw worden gedraineerd voordat de injectieprocedure in de detrusor wordt voortgezet.

Voorafgaand aan de injectie moet de blaas worden geïnstilleerd met voldoende 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie om een goede visualisatie te bereiken tijdens de injecties.

Na de toediening van alle 30 injecties in de detrusor moet de 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie die wordt gebruikt om de blaaswand te visualiseren, worden gedraineerd. De patiënt moet gedurende ten minste 30 minuten na de injectie worden geobserveerd.

De aanvang van effect wordt gewoonlijk waargenomen binnen de 2 weken na behandeling. Dysport behandeling dient herhaald te worden wanneer het effect van de vorige injectie is verminderd, maar niet vaker dan om de 12 weken. De mediane tijd tot herbehandeling bij patiënten behandeld met Dysport in de klinische studies (zie rubriek 5.1) was tussen 39 en 47 weken, hoewel een langere duur van respons kan voorkomen, gezien meer dan 40% van de patiënten nog niet opnieuw herbehandeld was na 48 weken.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Dysport bij de behandeling van urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit bij kinderen (onder 18 jaar) zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Dysport wordt toegediend door intradetrusor injecties zoals hierboven beschreven.

Bij de behandeling van urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit wordt Dysport gereconstitueerd met 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie om 15 ml

oplossing te verkrijgen die ofwel 600 eenheden ofwel 800 eenheden bevat. Voor instructies over de reconstitutie van het geneesmiddel voor de toediening, zie rubriek 4.2.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Urineweginfectie op het moment van de behandeling van urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er werden bijwerkingen gerapporteerd (zie rubriek 4.8.) die het gevolg zijn van de verspreiding van het toxine naar plaatsen die buiten de toedieningsplaats gelegen zijn. Patiënten die behandeld zijn met therapeutische dosissen kunnen overmatige spierzwakte vertonen. Het risico dat dergelijke bijwerkingen zich zouden voordoen, kan beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken en door de aanbevolen dosis niet te overschrijden.

De behandelende arts dient ervaring te hebben met de diagnostiek van de aandoening en met de toepassing van botulinum toxine.

De behandelende arts dient op de hoogte te zijn van de relevante neuromusculaire en orbitale anatomie, alsmede van eventuele veranderingen in de anatomie ten gevolge van een operatieve ingreep en standaard elektromyografische technieken.

Bij het bereiden van de gereconstitueerde oplossing dient men zich bewust te zijn van de toxiciteit van het middel en de daarmee verbonden risico's.

Dysport dient met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met bestaande slik- en ademhalingsproblemen, aangezien deze problemen kunnen verergeren indien het effect van de toxine zich naar de desbetreffende spieren verspreidt. In zeldzame gevallen is aspiratie opgetreden. Dit is een risico bij de behandeling van patiënten die een chronische ademhalingsstoornis hebben.

Zeer zelden is een geval van overlijden gerapporteerd na de behandeling met botulinum toxine A of B, dat occasioneel in verband werd gebracht met dysfagie, longlijden (waaronder, maar niet beperkt tot, dyspnoe, respiratoire insufficiëntie, ademhalingsstilstand) en/of met patiënten met uitgesproken asthenie.

Patiënten met aandoeningen die een gebrekkige neuromusculaire transmissie en moeilijkheden bij het slikken of bij het ademen tot gevolg hebben, lopen meer risico om deze bijwerkingen te hebben. Bij deze patiënten moet de behandeling worden toegediend onder toezicht van een specialist en enkel wanneer het voordeel van de behandeling primeert over het risico.

Patiënten en hun verzorgers moeten attent gemaakt worden op de noodzaak van onmiddellijke medische behandeling, ingeval er zich problemen zouden voordoen bij het slikken, praten of ademen.

Voorzichtigheid is vereist bij de behandeling van volwassen patiënten, vooral ouderen, met focale spasticiteit van de onderste ledematen, die een verhoogd risico op vallen kunnen hebben.

In placebogecontroleerde studies waarin patiënten behandeld werden voor spasticiteit van de onderste ledematen, waren 9,4% (Dysport 1000 E), 6,3% (Dysport 1500 E) en 3,7% (placebo) van de patiënten gevallen.

Bij patiënten met subklinische of klinische evidentie van een stoornis in de neuromusculaire transmissie (vb. myasthenia gravis) dient Dysport enkel gebruikt te worden mits de nodige voorzichtigheid en onder

strikt toezicht. Zulke patiënten kunnen een verhoogde gevoeligheid vertonen voor producten zoals Dysport, hetgeen kan resulteren in een excessieve spierzwakte.

Vorming van antilichamen tegen de botulinum toxine werd zelden vastgesteld bij patiënten die Dysport kregen. Substantiële verslechtering van de reactie op de therapie of herhaaldelijke nood aan hogere doses kunnen een klinisch vermoeden zijn op de vorming van antilichamen.

Dysport mag niet gebruikt worden voor de behandeling van spasticiteit bij patiënten bij wie een vaste contractuur ontstaan is.

De aanbevolen dosering en frequentie van toediening van Dysport mogen niet worden overschreden (zie rubriek 4.2).

Zoals bij alle intramusculaire injecties dient Dysport enkel gebruikt te worden indien het strikt noodzakelijk is bij patiënten met verlengde bloedingstijd, infectie of ontsteking op de voorgestelde injectieplaats.

Voorzichtigheid is geboden indien Dysport wordt gebruikt wanneer de doelspier atrofie vertoont. Er zijn gevallen van spieratrofie gemeld na het gebruik van botulinetoxine (zie rubriek 4.8).

Dit product bevat een kleine hoeveelheid menselijk albumine. Het risico op de overdracht van virale infecties kan niet met absolute zekerheid worden uitgesloten bij het gebruik van bloed of bloedproducten van menselijke oorsprong.

Droge ogen zijn gemeld bij het gebruik van Dysport in perioculaire regio's (zie rubriek 4.8). Aandacht voor deze bijwerking is belangrijk omdat droge ogen u vatbaar kunnen maken voor hoornvliesaanandoeningen. De patiënt dient gecontroleerd te worden op het optreden van droge ogen, hetzij omdat het behandelde oog onvoldoende sluit, hetzij door een verminderde lidslag. Beschermende druppels, zalf, afdekking van het oog door een patch of andere middelen kunnen nodig zijn om hoornvliesaanandoeningen te voorkomen.

Zoals gebruikelijk bij alle biologische producten dienen adrenaline en andere anafylactische maatregelen beschikbaar te zijn.

Dysport mag alleen worden gebruikt om één patiënt te behandelen in één sessie. Eventueel overblijvend product dat niet werd gebruikt, moet worden weggegooid conform rubriek 6.6 (Instructies voor gebruik en verwerking). Er moeten specifieke voorzorgen worden genomen bij het bereiden en toedienen van het product, het inactiveren en verwijderen van eventueel niet-gebruikte, gereconstitueerde oplossing (zie rubriek 6.6).

Autonome dysreflexie geassocieerd met de behandelingsprocedure voor neurogene detrusor overactiviteit, kan optreden. Onmiddellijke medische aandacht kan vereist zijn.

Pediatrische patiënten

Bij de behandeling van spasticiteit bij pediatrische cerebraal palsy patiënten dient Dysport enkel gebruikt te worden bij kinderen van 2 jaar en ouder. Nadat het geneesmiddel op de markt verscheen, zijn er zeer zeldzame meldingen geweest van toxineverspreiding naar andere plaatsen in het lichaam, bij pediatrische patiënten met co-morbiditeit, vooral bij hersenverlamming. Over het algemeen was de gebruikte dosis in deze gevallen hoger dan de aanbevolen dosis (zie rubriek 4.8). Er waren zeldzame, spontane meldingen van mortaliteit, soms in combinatie met aspiratiepneumonie, bij kinderen met ernstige hersenverlamming, na behandeling met botulinum toxine, inclusief na gebruik off-label (bv. gebied van de nek). Uiterste voorzichtigheid is geboden bij behandeling van pediatrische patiënten met significante neurologische debiliteit, dysfagie of een recent antecedent van aspiratiepneumonie of longziekte. Patiënten met een slechte onderliggende gezondheidstoestand mogen alleen worden behandeld als de voordelen van de behandeling voor de individuele patiënt opwegen tegen het risico.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De effecten van botulinetoxine kunnen worden versterkt door geneesmiddelen die direct of indirect met de neuromusculaire functie interfereren (bv. aminoglycosiden, curareachtige, niet-depolariserende blokkers) en voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dergelijke geneesmiddelen bij patiënten die worden behandeld met botulinetoxine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van *Clostridium botulinum* type A toxine-hemagglutininecomplex bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling, behalve dat hoge dosissen maternale toxiciteit veroorzaken.

Dysport mag enkel tijdens de zwangerschap gebruikt worden indien het voordeel het mogelijke risico voor de foetus verrechtvaardigt. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Het is niet bekend of *Clostridium botulinum* type A toxine-hemagglutininecomplex in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er werd geen onderzoek verricht bij dieren naar de uitscheiding van *Clostridium botulinum* type A toxine-hemagglutininecomplex in melk. Gebruik van *Clostridium botulinum* type A toxine-hemagglutininecomplex tijdens de periode van borstvoeding kan niet aanbevolen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er bestaat een mogelijk risico van spierzwakte of visusstoornissen die, indien van toepassing, tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$).

Algemeen

Ongeveer 28,2% van de patiënten die werden behandeld met Dysport in het kader van klinische studies, heeft een bijwerking ontwikkeld.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld voor allerlei indicaties, zoals blefarospasme, hemifaciaal spasme, torticollis, spasticiteit na infantiele encefalopathie of CVA, axillaire hyperhidrosis en urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit:

Sporadisch werd overgevoeligheid gerapporteerd.

Heel zelden werden bijwerkingen als gevolg van verspreiding van het toxine naar plaatsen buiten de toedieningsplaats gerapporteerd (overmatige spierzwakte, dysfagie, aspiratiepneumonie die fataal kan zijn).

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|---|------------|--|
| Zenuwstelselaandoeningen | Zelden | Neuralgische amyotrofie |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | Soms | Pruritus |
| | Zelden | Rash |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Asthenie, vermoeidheid, griepachtig ziektegevoel en pijn ter hoogte van de injectieplaats/kneuzing |

Blefarospasmen en hemifacialisspasmen

Bij de behandeling van blefarospasmen en hemifacialisspasmen werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd.

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|--------------------------------|------------|--|
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Facialisparese |
| | Soms | Paralyse van de VIIe hersenzenuw (nervus facialis) |
| Oogaandoeningen | Zeer vaak | Ptosis |
| | Vaak | Diplopie, droge ogen, verhoogde tranenvloed |
| | Zelden | oftalmoplegie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Ooglidooedeem |
| | Zelden | Entropion |

Bijwerkingen kunnen optreden te wijten aan diepe of misplaatste Dysport injecties, die tijdelijk andere, nabijgelegen spiergroepen verlammen.

Spasmodische torticollis

Bij de behandeling van spasmodische torticollis werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd.

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|---|------------|--|
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Hoofdpijn, duizeligheid, facialisparese |
| Oogaandoeningen | Vaak | Wazig zicht, verminderde gezichtsscherpte |
| | Soms | Diplopie, ptosis |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak | Dysfonie, dyspnoe |
| | Zelden | Aspiratie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Zeer vaak | Dysfagie, droge mond |
| | Soms | Nausea |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Zeer vaak | spierzwakte |
| | Vaak | Nekpijn, musculoskeletale pijn, myalgie, pijn in extremiteit, musculoskeletale stijfheid |
| | Soms | Spieratrofie, kaakstoornis |

Dysfagie bleek dosisgebonden en kwam het vaakst voor na injectie in de m. sternomastoideus. Een zacht dieet kan vereist zijn tot het verdwijnen van de symptomen.

Focale spasticiteit bij pediatrische cerebral palsy patiënten van 2 jaar of ouder

Dynamische pes equinus (spitsvoet) misvorming bij pediatrische cerebral palsy patiënten

De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten behandeld met Dysport voor spasticiteit van het been te wijten aan cerebral palsy.

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|--|------------|--|
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Vaak | Myalgie, spierzwakte |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Vaak | Urinaire incontinentie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen | Vaak | Griepigheid, toedieningsplaatsreacties (bvb. pijn, erytheem, kneuzingen), abnormale gang, vermoeidheid |
| | Soms | Asthenie |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Vaak | Vallen |

Bovenste ledematen in pediatrische cerebral palsy patiënten

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|--|------------|--|
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Vaak | Myalgie, spierzwakte |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen | Vaak | Griepigheid, vermoeidheid, toedieningsplaatsreacties (eczeem, kneuzing, pijn, zwelling, huiduitslag) |
| | Soms | Asthenie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Huiduitslag |

Gelijktijdige behandeling van dynamische pes equinus (spitsvoet) misvorming en van de bovenste ledematen bij ambulante pediatrische cerebral palsy patiënten

Er zijn geen gegevens van placebogecontroleerde studies beschikbaar. Volgens de bestaande gegevens is bij doseringen tot 30 E/kg of 1000 E, het laagste van beide, het aantal behandeling gerelateerde bijwerkingen niet hoger vergeleken met bij behandeling van spieren van ofwel alleen de bovenste ledematen ofwel alleen de onderste ledematen.

Symptomatische behandeling van focale spasticiteit bij volwassenen

**bovenste ledematen:*

Bij de behandeling van spasticiteit van de arm bij volwassenen na een beroerte werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd.

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|---|------------|--|
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Reacties ter hoogte van de injectieplaats (bv. pijn, erytheem, zwelling, enz.), asthenie, vermoeidheid, griepachtige symptomen |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Vaak | Spierzwakte ter hoogte van de arm, musculoskeletale pijn, pijn in de extremiteiten |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Soms | Dysfagie* |

*De frequentie voor dysfagie werd afgeleid van gebundelde data uit open-label studies. Dysfagie werd niet waargenomen in de dubbelblinde studies in de indicatie spasticiteit van de bovenste ledematen bij volwassenen.

***onderste ledematen:**

Bij de behandeling van focale spasticiteit van het enkelgewricht bij volwassenen werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd.

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|---|------------|---|
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Asthenie, vermoeidheid, griepachtig ziektegevoel, reacties ter hoogte van de injectieplaats (pijn, kneuzing, huiduitslag, jeuk) |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Vaak | Vallen |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Vaak | Spierzwakte, myalgie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Vaak | Dysfagie |

Wanneer de bovenste en de onderste ledematen gelijktijdig behandeld worden met Dysport in een totale dosis van maximum 1500 eenheden, werden er geen andere veiligheidsproblemen waargenomen dan deze die verwacht worden bij de behandeling van de spieren van alleen het bovenste of het onderste lidmaat.

Axillaire hyperhidrosis

Bij de behandeling van axillaire hyperhidrosis werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd.

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|---|------------|--|
| Zenuwstelselaandoeningen | Soms | Draaiierigheid, hoofdpijn, paresthesie, onwillekeurige spiercontracties van het ooglid |
| Bloedvataandoeningen | Soms | Flushing |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak | Dyspnoe |
| | Soms | Epistaxis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Compensatorisch zweten |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Vaak | Pijn in de schouder, bovenarm en nek, myalgie van de schouder en kuit |

Urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|---|------------|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Vaak | Urineweginfectie ^{a,b} , Bacteriurie ^a |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Hoofdpijn |
| | Soms | Hypesthesie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Vaak | Constipatie |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Soms | Spierzwakte |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Vaak | Hematurie ^a |
| | Soms | Urineretentie ^c , Urethrale hemorragie, Blaas hemorragie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Vaak | Erectiele dysfunctie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Pyrexie |
| | Soms | Pijn in de blaas ^a |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Soms | Autonome dysreflexie ^a |

^a kan proceduregerelateerd zijn

^bIn de pivotale dubbelblinde placebogecontroleerde studies werden tijdens de eerste 2 weken van de behandeling urineweginfecties gemeld bij 4% van de met Dysport behandelde patiënten en 6,2% van de met placebo behandelde patiënten. Urineweginfecties kunnen leiden tot een nierbekkenontsteking.

^ckan optreden als patiënten een inadequaatsondageschema hebben

Post-marketing ervaringen

Het profiel van de bijwerkingen, die aan de firma gerapporteerd werden sinds het op de markt brengen van het product, is een weerspiegeling van de farmacologie van het product, alsook van de bijwerkingen reeds gezien tijdens de klinische studies.

| Systeem/orgaanklassen | Bijwerking | Frequentie |
|---|-------------------|-------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen | Overgevoeligheid | Niet bekend |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hypo-esthesie | Niet bekend |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Spieratrofie | Niet bekend |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. www.fagg.be. Afdeling Vigiliantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Excessieve dosissen kunnen diepgaande en verder verwijderde neuromusculaire paralyse veroorzaken. Een overdosis kan leiden tot een verhoogd risico op het binnendringen van het neurotoxine in de bloedstroom en kan aanleiding geven tot verwickelingen die verband houden met de effecten van een orale botulinumvergiftiging (vb. slikken en dysfonie). Ademhalingsondersteunende maatregelen kunnen vereist zijn wanneer te hoge dosissen verlamming van de ademhalingsspieren veroorzaken.

Algemeen ondersteunende maatregelen worden aanbevolen. In geval van overdosering moet de patiënt medisch opgevolgd worden voor tekenen en/of symptomen van overmatige spierzwakte of spierverslaving.

Indien nodig moet een symptomatische behandeling worden gestart.

Het is mogelijk dat symptomen van overdosering niet onmiddellijk na injectie optreden. In geval van accidentele injectie of orale inname moet de patiënt gedurende meerdere weken medisch gecontroleerd worden op tekenen en/of symptomen van overmatige spierzwakte of spierverslaving.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxantia, perifeer werkende.

ATC-code: M03A X01

Clostridium botulinum type A toxine-hemagglutininecomplex interfereert met de neuromusculaire prikkeloverdracht door binding aan de presynaptische membraan, waardoor het vrijkomen van acetylcholine wordt geremd. Het toxine werkt op of in de zenuwuiteinden en remt die reacties die door

calcium worden ingezet en die leiden tot afgifte van transmitter. Het toxine heeft geen invloed op de postganglionaire sympathische transmissie.

De werking van het toxine baseert zich waarschijnlijk op snelle en hechte binding aan de presynaptische membraan. Voorts treedt er een internalisatieproces op, waarbij het toxine de presynaptische membraan passeert zonder het begin van verlamming te veroorzaken.

Het toxine remt de afgifte van acetylcholine door het door Ca^{2+} overgebrachte acetylcholine-afgiftemechanisme te verstoren, waardoor de eindplaat potentiaal wordt verminderd en verlamming wordt veroorzaakt. Herstel van de impulstransmissie vindt geleidelijk plaats naarmate zich nieuwe zenuwuiteinden ontwikkelen en contact wordt gemaakt met de post-synaptische motorische eindplaat, een proces dat bij het proefdier 6-8 weken in beslag neemt.

Na intradetrusor injectie voor de behandeling van neurogene detrusor overactiviteit beïnvloedt het toxine de efferente pathways van detrusor activiteit via remming van de afgifte van acetylcholine. Bijkomend kan het toxine de afferente neurotransmitters en sensorische pathways remmen.

Resultaten van klinische studies met Dysport in de behandeling van focale spasticiteit bij volwassenen *bovenste ledematen

In een 'dose-finding', gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle studie (n=82) bij mannen en vrouwen met spasticiteit van de bovenste ledematen na een cerebro-vasculair accident, werd Dysport met doseringen van 500 eenheden (n=22), 1000 eenheden (n=22) en 1500 eenheden (n=19) vergeleken met placebo (n=19). Alle doseringen van Dysport toonden op week 4, in vergelijking met placebo, een significante reductie in spasticiteit gemeten via de 'Modified Ashworth Scale' (MAS). De MAS was na 16 weken ook significant gedaald voor al de hogervermelde Dysport doseringen voor de elleboog- en polszones, alsook voor de vingers in de groep 1000 Dysport eenheden ($p < 0,05$). Het aantal patiënten die een reactie vertoonden (reductie op de MAS van tenminste 1 punt op de tijdschaal) in tenminste 2 van de bestudeerde gewrichtsgebieden was significant hoger in de groepen van 500 en 1000 Dysport eenheden dan in de placebogroep. Op basis van deze studie werd de dosis van 1000 eenheden als de optimale dosis beschouwd.

In een placebo gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde studie (n=59) bij mannen en vrouwen met spasticiteit van de bovenste ledematen na een cerebro-vasculair accident, werd Dysport (1000 eenheden; n=27) vergeleken met placebo (n=32). De beste verbetering in spasticiteit van de elleboog-, pols- en vingergewrichten, gemeten met MAS, was beduidend beter bij de met Dysport behandelde patiënten dan in de placebogroep ($p=0,004$). De omvang van het effect via de MAS score gedurende de 16 weken durende studie, was significant hoger bij de met Dysport behandelde patiënten in de pols ($p=0,004$) en vingergewrichten ($p=0,001$) in vergelijking met de placebogroep. De graad van passieve beweging van de elleboog gedurende de 16 weken durende studie was klein, maar significant verbeterd bij de met Dysport behandelde patiënten in vergelijking met de placebogroep ($p=0,036$).

De werkzaamheid en de veiligheid van Dysport voor de behandeling van spasticiteit van de bovenste ledematen werden verder geëvalueerd in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 238 patiënten (159 Dysport en 79 placebo) met spasticiteit van de bovenste ledematen als gevolg van een CVA of een traumatisch hersenletsel dat minstens 6 maanden ervoor was opgetreden.

Het primair eindpunt voor werkzaamheid was de spiertonus in de primaire doelspiergroep (PTMG: Primary Targeted Muscle Group) op week 4, gemeten met MAS, en het eerste secundaire eindpunt was de algemene beoordeling door de arts (PGA: Physician Global Assessment) van de respons op de behandeling. De belangrijkste resultaten die verkregen werden in week 4 en week 12 worden hieronder getoond:

| | Week 4 | | | Week 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 gemiddelde verandering t.o.v. de baseline in PTMG spiertonus op de MAS | -0.3 | -1.2** | -1.4** | -0.1 n=75 | -0.7** n=76 | -0.8** n=76 |
| LS gemiddelde PGA van de respons op de behandeling | 0.7 | 1.4* | 1.8** | 0.4 n=75 | 0.5 n=76 | 1.0* n=76 |
| LS gemiddelde verandering t.o.v. de baseline in de spiertonus van de pols flexoren op de 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 gemiddelde verandering t.o.v. de baseline in de spiertonus van de vinger flexoren op de 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 gemiddelde verandering t.o.v. de baseline in de spiertonus van de elleboog flexoren op de 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 |
| Gemiddelde verandering t.o.v. de baseline in de spiertonus van de schouder extensoren op de 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>*p<0.05; ** p<0.0001; LS = Least Square (kleinste kwadraten) (1) Er werden geen statistische testen uitgevoerd omwille van de lage frequentie in behandelings- en placebogroepen</p> | | | | | | |

Om het effect van de behandeling op de functionele stoornissen te onderzoeken, werden evaluaties op de ‘Disability Assessment Scale’ (DAS) uitgevoerd. De DAS-score responders voor de belangrijkste doelgroep van behandeling (ITT populatie) worden hieronder getoond:

| Behandelingsgroep | Week 4 % Responders | Week 12 % Responders |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| Dysport 500 E | 50.0 n=80 p = 0.13 | 41.3 n=76 p = 0.11 |
| Dysport 1000 E | 62.0 n=78 p = 0.0018 | 55.7 n=76 p = 0.0004 |
| Placebo | 39.2 n=79 | 32.9 n=75 |

Domeinen opgenomen in DAS zijn hygiëne, positie van de ledematen, aankleden en pijn.

Bovendien werden verbeteringen in de spasticiteit, beoordeeld in de Tardieuschaal, waargenomen in het actieve bewegingsbereik van de vingers, pols of elleboog, en in het gemak van het aanleggen van een spalk door de patiënt, vooral bij de Dysport 1000 E dosis.

In een daaropvolgende *open-label extension* studie werd herbehandeling bepaald door de klinische nood na een minimum van 12 weken. Doseringen hoger dan 1000 E en tot 1500 E waren toegelaten wanneer de schouderpijnen werden geïnjecteerd.

Na herhaaldelijke toediening wordt de werkzaamheid van Dysport tot 1 jaar behouden, zoals beoordeeld via MAS (onderbouwd door de responder rates gaande van 75% tot 80% in de *open-label extension* studie, ten opzichte van 75% in de placebo-gecontroleerde studie) en PGA wanneer de bovenste ledemaatspieren worden geïnjecteerd.

Dysport effect werd ook behouden of verbeterd op passieve functies (DAS), spasticiteit (Tardieuschaal), AROM (*active range of motion*) en het gemak van aanleggen van een spalk.

*onderste ledematen

De werkzaamheid en de veiligheid van Dysport voor de behandeling van spasticiteit van de onderste ledematen werden geëvalueerd in een pivotale, gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 385 patiënten (255 Dysport en 130 placebo) met spasticiteit van de onderste ledematen als gevolg van een CVA of een traumatisch hersenletsel. Het primair eindpunt was de score op de 'Modified Ashworth Scale' (MAS) geëvalueerd ter hoogte van het enkelgewricht.

Het totale volume van 7,5 ml Dysport 1000 eenheden (N=127), Dysport 1500 eenheden (N= 128) of placebo (N =128) werd verdeeld tussen de gastrocnemius en soleus en minstens één andere spier van het onderste lidmaat afhankelijk van het klinisch beeld.

Bij evaluatie van de MAS ter hoogte van de enkel met gestrekte knie (waarbij alle plantaire flexoren betrokken zijn), werd een statistisch significante verbetering waargenomen met 1500 eenheden. Bij evaluatie van de MAS ter hoogte van de enkel met gebogen knie (waarbij alle plantaire flexoren behalve de gastrocnemius betrokken zijn), werd een statistisch significante verbetering waargenomen met 1000 en 1500 eenheden.

Verbeteringen in de spasticiteit ter hoogte van het enkelgewricht werden ook waargenomen met behulp van de Tardieuschaal (TS), met statistisch significante verbeteringen in de ernstgraad van de spasticiteit met de doseringen van 1000 eenheden en 1500 eenheden. Dysport behandeling was ook geassocieerd met een statistisch significante klinische verbetering, gemeten met de 'Physician Global Assessment' (PGA) Score, met de twee dosissen.

Na voltooiing van deze studie namen 345 patiënten deel aan een open-label extension studie waarin herbehandeling met Dysport 1000 eenheden of 1500 eenheden werd bepaald op basis van de klinische nood. Personen met gelijktijdige spasticiteit van de bovenste ledematen mochten injecties van Dysport 500 eenheden krijgen in het aangetaste bovenste lidmaat in combinatie met 1000 eenheden in het onderste lidmaat, voor een maximale totale dosis van 1500 eenheden. De verbeteringen van de werkzaamheidsparameters (MAS, PGA en TS) waargenomen na 4 weken dubbelblinde behandeling met Dysport in het onderste lidmaat bleven zich voortzetten bij herhaalde behandeling. Een verbetering van de gangnelheid werd niet waargenomen na een enkelvoudige behandeling in de dubbelblinde studie, wat daarentegen wel het geval was na herhaalde behandeling.

Dynamische pes equinus (spitsvoet) misvorming veroorzaakt door spasticiteit bij pediatrische cerebral palsy patiënten van 2 jaar en ouder

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter studie (studie Y-55-52120-141) werd doorgevoerd bij kinderen met dynamische pes equinus (spitsvoet) misvorming veroorzaakt door spasticiteit bij pediatrische cerebral palsy. In totaal werden 235 botulinetoxine naïeve of niet-naïeve patiënten met een MAS score van 2 of meer ingesloten om 10 eenheden per kg per been Dysport te krijgen, 15 eenheden per per been Dysport, ofwel placebo. 41% van de patiënten werden bilateraal behandeld, resulterend in een totale Dysport dosis van ofwel 20 ofwel 30 eenheden per kg. De primaire efficaciteitsvariabele was de gemiddelde verandering in MAS vanaf basislijn voor enkelplantairflexoren in week 4. Secundaire efficaciteitsvariabelen waren de gemiddelde PGA ("Physicians Global Assessment") score en GAS ("Goal Attainment Scaling") score in week 4. Na behandeling werden patiënten verder opgevolgd gedurende minimaal 12 weken tot maximum 28 weken. Na afloop van de studie werd patiënten aangeboden in te sluiten in een open label extensiestudie (studie Y-55-52120-147).

Verandering in MAS versus baseline in week 4 en week 12, PGA en GAS in week 4 en week 12 (ITT Populatie)

| Parameter | Placebo (N=77) | Dysport | |
|---|-------------------|------------------------|------------------------|
| | | 10 E/kg/been (N=79) | 15 E/kg/been (N=79) |
| LS gemiddelde verandering in MAS score versus baseline voor enkelplantairflexoren | | | |
| Week 4 | -0,5 | -0,9 ** | -1,0 *** |
| Week 12 | -0,5 | -0,8 * | -1,0 *** |
| LS gemiddelde score voor PGA respons op de behandeling [b] | | | |
| Week 4 | 0,7 | 1,5 *** | 1,5 *** |
| Week 12 | 0,4 | 0,8 * | 1,0 ** |
| LS gemiddelde GAS score [a] | | | |
| Week 4 | 46,2 | 51,5 *** | 50,9 ** |
| Week 12 | 45,9 | 52,5 *** | 50,5 * |

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,003; *** p ≤ 0,0006 vergeleken met placebo; LS=least square (kleinste kwadraten)

[a] De GAS score meet de vooruitgang in de doelen die geselecteerd werden bij de baseline in een lijst van twaalf categorieën. De vijf meest frequent geselecteerde doelen waren een verbeterd gangpatroon (70,2%), een verbeterd evenwicht (32,3%), een verminderde frequentie van vallen (31,1%), een verminderde frequentie van struikelen (19,6%) en een verbeterde uithouding (17,0%)

Er werd een verbetering in de spasticiteit van de enkelplantairflexoren waargenomen, gemeten met behulp van de Tardieu schaal. De spasticiteitsgraad (Y) was statistisch significant verbeterd vergeleken met placebo voor de Dysport behandelgroepen 10 E/kg/been en 15 E/kg/been in week 4 en week 12, en de Angle of Catch (Xv3) was significant in week 12 voor de Dysport 10 E/kg/been groep en zowel in week 4 als week 12 voor de Dysport 15 E/kg/been groep.

Beide Dysport behandelgroepen, 10 E/kg/been en 15 E/kg/been, toonden een significante verbetering versus baseline in de totale score op de Observational Gait Scale (OGS) in week 4 in vergelijking met placebo en een statistisch significant hoger percentage patiënten was responder voor het criterium 'initieel voetcontact' op de OGS in week 4 en week 12.

De ouders vulden de specifieke module voor Cerebral Palsy van de Paediatric Quality of Life Inventory in. Er was een statistisch significante verbetering versus baseline in vermoeidheid in week 12 in de Dysport behandelgroepen 10 E/kg/been en 15 E/kg/been in vergelijking met placebo. Er werden geen andere significante verbeteringen waargenomen in de andere subschalen.

Na afloop van deze studie namen 216 patiënten deel aan een open-label extensiestudie (Y-55-52120-147) waarin ze opnieuw konden behandeld worden in functie van hun klinische behoeften. Er mochten injecties uitgevoerd worden in de distale (gastrocnemius, soleus en tibialis posterior) en de proximale (hamstrings en heupadductoren) spieren, inclusief injecties op verschillende niveaus. Tijdens herhaalde behandelsessies gedurende tot 1 jaar werd werkzaamheid waargenomen, zoals geëvalueerd met behulp van MAS, PGA en GAS.

Focale spasticiteit van de bovenste ledematen bij pediatrie cerebral palsy patiënten van 2 jaar of ouder

De werkzaamheid en de veiligheid van Dysport voor de behandeling van spasticiteit van de bovenste ledematen bij kinderen werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek waarin dosissen van 8 eenheden/kg en 16 eenheden/kg in de geselecteerde studie 'Bovenste ledematen' werden vergeleken met een lage-dosis controlegroep van 2 eenheden/kg. In totaal werden 212 botulinetoxine-naïeve of niet-naïeve patiënten met spasticiteit van de bovenste ledematen als gevolg van hersenverlamming (Modified Ashworth Scale (MAS) score ≥ 2 in de primair behandelde spiergroep (Primary Targeted Muscle Group - PTMG)) gerandomiseerd in de studie.

Na de eerste behandeling konden maximaal 3 volgende behandelingen van Dysport toegediend worden in de geplande dosissen van 8 eenheden/kg of 16 eenheden/kg, hoewel de onderzoeker kon kiezen om de dosis te verhogen of te verlagen (maar zonder een dosis van 16 eenheden/kg te overschrijden).

De totale dosis van Dysport werd intramusculair geïnjecteerd in de aangedane spieren van de bovenste ledematen die de PTMG van de elleboog- of polszones omvatten, alsook andere spieren van de bovenste ledematen, afhankelijk van het klinisch beeld. Er mocht niet meer dan 0,5 ml per injectieplaats worden toegediend. Per spier was echter meer dan één injectieplaats toegestaan.

De primaire efficaciteitsvariabele was de gemiddelde verandering in de MAS score voor PTMG in week 6. Secundaire efficaciteitsvariabelen waren de gemiddelde scores voor de Physician's Global Assessment (PGA) en Goal Attainment Scale (GAS) in week 6.

Verandering in MAS score ten opzichte van baseline in week 6 en week 16 in de primair behandelde spiergroep (PTMG), PGA en GAS in week 6 en week 16 - Behandelingscyclus 1 (gerandomiseerde populatie)

| | Dysport 2 E/kg (N=71) | Dysport 8 E/kg (N=70) | Dysport 16 E/kg (N=71) |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| PTMG MAS score | | | |
| Week 6 | | | |
| LS gemiddelde verandering (95% BI*) | -1.4 (-1.7, -1.2) | -1.9 (-2.1, -1.6) | -2.2 (-2.4, -2.0) |
| Verschil vs. 2 E/kg (95% BI) | | -0.4 (-0.8, -0.1) | -0.8 (-1.1, -0.5) |
| p-waarde | | 0.0093 | <0.0001 |
| Week 16 | | | |
| LS gemiddelde verandering (95% BI) | -0.9 (-1.2, -0.7) | -1.3 (-1.5, -1.0) | -1.5 (-1.7, -1.2) |
| Verschil vs. 2 E/kg (95% BI) | | -0.3 (-0.7, 0.0) | -0.8 (-1.1, -0.5) |
| p-waarde | | 0.0573 | 0.0008 |
| MAS responders, week 6 | | | |
| ≥ 1-graad verbetering | | | |
| Aantal patiënten (%) | 56 (78.9) | 61 (87.1) | 66 (93.0) |
| Odds ratio vs. 2 E/kg (95% BI) | | 1.7 (0.7, 4.2) | 4.6 (1.4, 15.4) |
| p-waarde | | 0.2801 | 0.0132 |
| ≥ 2-graad verbetering, n (%) | | | |
| Aantal patiënten (%) | 32 (45.1) | 47 (67.1) | 55 (77.5) |
| Odds ratio vs. 2 U/kg (95% BI) | | 2.4 (1.2, 4.8) | 4.3 (2.0, 9.0) |
| p-waarde | | 0.0129 | 0.0001 |
| ≥ 3-graad verbetering, n (%) | | | |
| Aantal patiënten (%) | 14 (19.7) | 25 (35.7) | 35 (49.3) |
| Odds ratio vs. 2 U/kg (95% BI) | | 2.3 (1.1, 5.1) | 4.2 (1.9, 9.0) |
| p-waarde | | 0.0326 | 0.0003 |
| PGA score | | | |
| Week 6 | | | |
| LS gemiddelde (95% BI) | 1.6 (1.4, 1.9) | 2.0 (1.7, 2.2) | 2.0 (1.7, 2.2) |
| Verschil vs. 2 U/kg (95% BI) | | 0.3 (0.0, 0.7) | 0.3 (0.0, 0.7) |
| p-waarde | | 0.0445 | 0.0447 |
| Week 16 | | | |
| LS gemiddelde (95% BI) | 1.6 (1.3, 1.8) | 1.5 (1.3, 1.8) | 1.7 (1.5, 2.0) |
| Verschil vs. 2 E/kg (95% BI) | | -0.1 (-0.4, 0.3) | 0.2 (-0.2, 0.5) |
| p-waarde | | 0.7797 | 0.3880 |
| Totale GAS score [a] | | | |
| Week 6 | | | |
| LS gemiddelde (95% BI) | 51.2 (48.8, 53.6) | 51.4 (48.9, 53.8) | 52.3 (49.8, 54.7) |
| Verschil vs. 2 E/kg (95% BI) | | 0.2 (-3.2, 3.5) | 1.1 (-2.2, 4.4) |
| p-waarde | | 0.9255 | 0.5150 |
| Week 16 | | | |
| LS gemiddelde (95% BI) | 53.3 (50.6, 56.1) | 52.8 (50.1, 55.6) | 54.6 (51.8, 57.4) |
| Verschil vs. 2 E/kg (95% BI) | | -0.5 (-4.3, 3.3) | 1.3 (-2.5, 5.0) |
| p-waarde | | 0.7862 | 0.5039 |

LS = Least Squares (kleinste kwadraten)

PTMG: primary target muscle group (elleboog- of polszones)

[a] De vier meest frequent geselecteerde primaire doelen waren reiken, grijpen en loslaten, gebruik van het lidmaat als een helpende hand om te stabiliseren en de aangedane arm meer bij de dagelijkse activiteiten betrekken.

*BI = betrouwbaarheidsinterval

Er werd verbetering waargenomen in de spasticiteit van de PTMG elleboog- en polszones, gemeten aan de hand van de Tardieuschaal.

Voor de elleboogzones was de “angle of catch” (Xv3) significant verbeterd voor Dysport 8 E/kg en 16 E/kg in week 6 en week 16 in vergelijking met Dysport 2 E/kg. De spasticiteitsgraad (Y) was statistisch significant voor Dysport 16 E/kg in week 6 en week 16, maar niet voor Dysport 8 E/kg.

Voor de polszones waren de “angle of catch” (Xv3) en de spasticiteitsgraad (Y) significant verbeterd voor Dysport 16 E/kg in week 6, maar niet in week 16. Dysport 8 E/kg toonde geen statistisch significant effect in vergelijking met Dysport 2 E/kg.

De resultaten van de primaire en secundaire efficaciteitsvariabelen werden bijkomstig onderbouwd door positieve resultaten in de module voor Cerebral Palsy van de Paediatric Quality of Life Inventory.

In de eerste behandelcyclus werden de meeste patiënten, die met Dysport behandeld werden, herbehandeld tegen week 28 (62,3% in de Dysport 8 E/kg groep en 61,4% in de Dysport 16 E/kg groep), hoewel meer dan 24% van de personen in beide behandelgroepen nog geen herbehandeling nodig had tegen week 34.

Urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit:

Er werden twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische pivotale klinische studies uitgevoerd bij patiënten met urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusor overactiviteit. Alle patiënten deden reeds zelfsondage om hun blaas regelmatig te legen en konden onvoldoende onder controle worden gebracht met orale behandelingen; de patiënten hadden eerder wel of niet botulinetoxine gekregen voor eerdere intradetrusor behandeling. In beide studies werden in totaal 485 patiënten met een ruggenmergletsel (N=341) of multiple sclerose (N=144) gerandomiseerd om ofwel Dysport 600 E (N=162), Dysport 800 E (N=161) of placebo (N=162) te ontvangen. De behandeling werd toegediend via cystoscopie als 30 gelijkmatig verdeelde injecties in de detrusor, waarbij het trigonum werd vermeden. Een profylactische antibioticabehandeling werd gestart tenminste 3 dagen voor de toediening van Dysport en deze werd voortgezet tot tenminste 3 dagen na de toediening van Dysport. Na de initiële behandeling konden de patiënten verdere behandelingen met Dysport 600 E of Dysport 800 E ontvangen als ze voldeden aan de criteria voor herbehandeling.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering van baseline tot week 6 in wekelijks aantal episoden van urine-incontinentie. Secundaire eindpunten waren het percentage patiënten zonder episoden van urine-incontinentie in week 6 (100% reductie), de verandering van baseline tot week 6 in volume per mictie, een reeks van urodynamische (vullingscystometrie) parameters, de score op de vragenlijst van de door de patiënt gemelde, incontinentie-specifieke, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (I-QOL; omvat vermijgend/beperkend gedrag, psychosociale impact en sociale gêne) en de globale indruk van de respons op de behandeling.

De resultaten van de gepoolde pivotale studies worden voorgesteld in de onderstaande tabel:

Primaire en secundaire eindpunten in de gepoolde pivotale studies (gerandomiseerde populatie)

| | Placebo (N=162) | Dysport 600 E (N=162) | Dysport 800 E (N=161) |
|---|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| Wekelijks aantal episoden van urine-incontinentie | | | |
| Week 2 | | | |
| LS gemiddelde verandering (SE) | -11,3 (1,4) | -19,9 (1,4) | -21,9 (1,4) |
| Verschil vs. placebo (95% BI) | | -8,6 (-12,2; -4,9) | -10,6 (-14,3; -7,0) |
| p-waarde | | <0,0001 | <0,0001 |
| Week 6 | | | |
| LS gemiddelde verandering (SE) | -12,7 (1,4) | -22,7 (1,3) | -23,6 (1,3) |
| Verschil vs. placebo (95% BI) | | -10,0 (-13,5; -6,5) | -10,9 (-14,4; -7,4) |
| p-waarde | | <0,0001 | <0,0001 |
| Week 12 | | | |
| LS gemiddelde verandering (SE) | -9,2 (1,5) | -20,4 (1,5) | -22,8 (1,5) |
| Verschil vs. placebo (95% BI) | | -11,3 (-15,2; -7,3) | -13,6 (-17,6; -9,7) |
| p-waarde | | <0,0001 | <0,0001 |
| Geen episoden van urine-incontinentie, week 6[a] | | | |
| Percentage personen | 2,9% | 36,1% | 28,8% |
| Odds ratio vs. placebo (95% BI) | | 18,9 (6,9; 51,9) | 15,5 (5,6; 42,9) |
| p-waarde | | <0,0001 | <0,0001 |
| Maximale cystometrische capaciteit (ml), week 6 [b] | | | |
| LS gemiddelde verandering (SE) | -4,0 (13,9) | 164,6 (13,6) | 175,8 (13,7) |
| Verschil vs. placebo (95% BI) | | 168,5 (132,4; 204,7) | 179,8 (143,5; 216,1) |
| p-waarde | | <0,0001 | <0,0001 |
| Geen onvrijwillige detrusorcontracties, week 6 [b] | | | |
| Percentage personen | 6,6% | 44,0% | 55,0% |
| Odds ratio vs. placebo (95% BI) | | 11,9 (5,3; 26,6) | 18,6 (8,3; 41,7) |
| p-waarde | | <0,0001 | <0,0001 |
| Volume bij de eerste onvrijwillige detrusorcontractie (ml), week 6 [b] | | | |
| LS gemiddelde verandering (SE) | 12,3 (14,7) | 166,4 (14,4) | 191,2 (14,6) |
| Verschil vs. placebo (95% BI) | | 154,1 (116,0; 192,1) | 178,9 (140,4; 217,5) |
| p-waarde | | <0,0001 | <0,0001 |

| | | | |
|---|------------|----------------------|----------------------|
| Maximale detrusordruk tijdens opslag (cmH₂O), week 6 [b] | | | |
| LS gemiddelde verandering (SE) | -4,9 (2,3) | -33,1 (2,2) | -35,4 (2,2) |
| Verschil vs. placebo (95% BI) | | -28,2 (-34,0; -22,3) | -30,4 (-36,3; -24,5) |
| p-waarde | | <0,0001 | <0,0001 |
| I-QOL totaalscore [c], week 6 | | | |
| LS gemiddelde verandering (SE) | 7,1 (1,8) | 22,1 (1,8) | 22,2 (1,7) |
| Verschil vs. placebo (95% BI) | | 15,0 (10,4; 19,6) | 15,1 (10,5; 19,7) |
| p-waarde | | <0,0001 | <0,0001 |
| I-QOL = incontinence quality of life; LS = least square (kleinste kwadraten); SE = Standard Error (standaardfout) | | | |
| [a] Het percentage patiënten dat in week 6 een afname van ten minste 75% ten opzichte van baseline bereikte in incontinentie-episoden was respectievelijk 62,5% en 57,6% in de Dysport 600 E en 800 E groepen, vergeleken met 15,0% in de placebogroep. De overeenkomstige percentages die een reductie van ten minste 50% bereikten, waren 73,6% en 67,6% versus 34,3%. | | | |
| [b] Gebaseerd op de urodynamische populatie (N=447) aangezien de studie-specifieke urodynamische parameters niet bij alle patiënten werden gemeten: N=148 (placebo), N=153 (Dysport 600 E), N=146 (Dysport 800 E) | | | |
| [c] De totale scoreschaal van de I-QOL ligt tussen 0 (maximaal probleem) en 100 (helemaal geen probleem). Het minimaal belangrijke verschil (MID) voor de I-QOL-totaalscore gerapporteerd in de populatie met neurogene detrusor overactiviteit is 11 punten. Er werden ook significante verbeteringen versus placebo waargenomen voor elke individuele domeinscore (vermijgend/beperkend gedrag, psychosociale impact en sociale gêne) | | | |

Significante verbeteringen ten opzichte van placebo in verandering versus baseline werden ook waargenomen in de twee Dysport-groepen voor het volume per mictie en voor de urodynamische parameter van detrusor compliance. Naast de incontinentie-specifieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gemeten met de I-QOL, toonde de algemene indruk van de patiënt over de respons op de behandeling, zoals gemeten met de 7-punts beoordelingsschaal (van 'heel veel beter' tot 'heel veel slechter') een significant betere respons na behandeling met Dysport in vergelijking met placebo.

Voor alle werkzaamheidseindpunten vertoonden de patiënten een consistente respons bij herbehandeling met Dysport; 426, 217 en 76 personen kregen ten minste 1, 2 en 3 behandeling(en) met Dysport. De gemiddelde afname van het wekelijks aantal episoden van urine-incontinentie in week 6 voor alle behandelingscycli met Dysport was -21,2 tot -22,3 voor Dysport 600 E en -21,3 tot -23,7 voor Dysport 800 E.

De mediane tijd tot herbehandeling was 39 tot 47 weken na de initiële behandeling met Dysport, hoewel meer dan 40% van de personen niet opnieuw werd behandeld na 48 weken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Geen gegevens bezorgd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Intramusculaire toediening (dwarsgestreepte spieren)

In een chronische toxiciteitsstudie bij ratten met tot 12 eenheden per dier was er geen aanwijzing van systemische toxiciteit.

In een juveniele toxiciteitsstudie vertoonden ratten, wekelijks behandeld vanaf de speenleeftijd dag 21 postnataal tot de leeftijd van 13 weken, vergelijkbaar met kinderen van 2 jaar oud tot jongvolwassenheid (11 toedieningen over 10 weken, tot een totale dosering van ongeveer 33 E/kg) geen ongewenste effecten op postnatale groei (inclusief skeletevaluatie), reproductieve, neurologische en neurogedragsontwikkeling

Intradetrusor toediening

In toxiciteitsstudies met enkelvoudige dosissen bij ratten en apen werden bij geen enkele van de geteste dosissen effecten gerelateerd aan *Clostridium botulinum* type A toxine in de blaas vastgesteld. Bij dosissen boven de NOAELs (No Observed Adverse Effect Levels) van 67 E/kg in ratten en 40 E/kg in apen werden bij beide species gewichtsverlies, verminderde activiteit en tekenen van ademnood gemeld. Deze tekenen zijn indicatief voor systemische toxiciteit die ook werd waargenomen in niet-klinische studies die werden uitgevoerd om de veiligheid van *Clostridium botulinum* type A toxine in dwarsgestreepte spieren te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humaan albumine (125 microgram per injectieflacon)

Lactose (2,5 mg per injectieflacon)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het verpakte product is 24 maanden.

Na reconstitutie werd een stabiliteit van 24 uren bij 2-8°C aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt zou het product onmiddellijk gebruikt moeten worden. Wanneer het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de in-use bewaartijd en omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag dit normaal niet langer dan 24 uren zijn bij 2-8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaring:

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Ongeopende Dysport flacons kunnen na een eenmalige blootstelling aan temperaturen tot 25 °C gedurende maximaal 72 uur gebruikt worden. Daarna moet de ongeopende flacon gedurende de houdbaarheidstermijn in de koelkast (2-8 °C) bewaard worden.

Dysport niet in de vriezer bewaren.

Het gereconstitueerde product, bewaard bij 2-8°C, moet binnen 24 uren na het klaarmaken worden gebruikt.

Na gebruik dient het restant onmiddellijk weggegooid te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dysport 300 E

Doos met 1 of 2 injectieflacons.

Dysport 500 E

Doos met 1 of 2 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor gebruik en wijze van toediening: zie rubriek 4.2.

Na gebruik dient het restant onmiddellijk weggeworpen te worden.

Onmiddellijk na de behandeling van de patiënt moet eventueel resterende Dysport, dat in het flesje of de injectiespuit aanwezig kan zijn, worden geïnactiveerd met een verdunde hypochlorietoplossing (1% beschikbaar chloor). Daarna moeten alle onderdelen worden opgeruimd in overeenstemming met de standaard ziekenhuispraktijken.

Resterende hoeveelheden Dysport in injectieflacon of injectiespuit, alsook ongebruikte injectieflacons kunnen veilig vernietigd worden door autoclaveren met een kleine hoeveelheid water.

Gemorst product dient te worden opgeveegd met een absorberende doek gedrenkt in verdunde hypochlorietoplossing.

Het product ziet er na reconstitutie uit als een heldere, kleurloze oplossing, vrij van deeltjes.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

IPSEN nv
Treurenberg 2 - 4 bus 4
1000 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dysport 300 E poeder voor oplossing voor injectie: BE666037

Dysport 500 E poeder voor oplossing voor injectie: BE180521

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7/02/1997 – 08/05/2026

Datum van laatste verlenging: 19/01/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 05/2026.