

 16. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dysport, pulver til injektionsvæske, opløsning 300 enheder (Orifarm)**

**0. D.SP.NR.**

 08675

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dysport

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 *Clostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks 300 enheder Ipsen.

Hjælpestof: Natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dysport er indiceret til:

- Symptomatisk behandling af fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos voksne.

- Dynamisk spidsfods-deformitet på grund af spasticitet hos oppegående børn som følge af infantil cerebral parese i alderen fra 2 år.

- Symptomatisk behandling af fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos børn med cerebral parese i alderen fra 2 år.

- Spasmodisk torticollis hos voksne.

- Behandling af urininkontinens hos voksne med neurogen detrusoroveraktivitet på grund af rygmarvsskade (traumatisk eller ikke-traumatisk) eller multipel sklerose, som regelmæssigt udfører ren intermitterende kateterisering.

- Blefarospasme hos voksne.

- Hemifaciale spasmer hos voksne.

- Persisterende svær primær aksillær hyperhidrose, der interfererer med daglige gøremål og som ikke responderer på topikale behandlingsmidler.

**4.2 Dosering og administration**

 De angivne enheder (E) af botulinumtoksin gælder udelukkende for Dysport og kan ikke erstattes af andre botulinumtoksinpræparater.

Dysport bør kun administreres af erfarne læger, som er bekendt med anvendelse af lægemidlet.

Instruktionerne til rekonstitution er specifikke for hætteglas med 300 enheder. Disse voluminer giver koncentrationer, der er specifikke til anvendelse til hver indikation (undtagen indikationen af urininkontinens på grund af neurogen detrusoroveraktivitet, som der er specifikke instruktioner for, se pkt. 6.6).

|  |  |
| --- | --- |
| Volumen af solvens\* forhætteglas med 300 enheder  | Resulterende koncentration |
| 0,6 ml  | 500 enheder pr. ml  |
| 1,5 ml  | 200 enheder pr. ml |
| 3 ml  | 100 enheder pr. ml  |
| \* Ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning |

Det kan være nødvendigt med yderligere fortynding for at opnå det endelige volumen til injektion til pædiatriske patienter med spasticitet på grund af cerebral parese, da doseringen beregnes i enheder pr. kilogram legemsvægt.

**Symptomatisk behandling af fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos voksne**

Dosering

Den maksimale administrerede dosis må ikke overstige 1000 enheder ved en given behandling*.*

Dosering til den indledende og følgende behandling skal tilrettes den enkelte patient baseret på størrelse, antal og placering af de berørte muskler, sværhedsgraden af spasticitet, tilstedeværelse af lokal muskelsvaghed, patientens reaktion på tidligere behandling og/eller tidligere bivirkninger ved behandling med botulinumtoksin type A-hæmagglutinin­kompleks. I kliniske studier blev doser på 500 enheder og 1000 enheder fordelt mellem udvalgte muskler ved en given behandling som angivet nedenfor.

Der må almindeligvis ikke administreres mere end 1 ml på noget injektionssted.

|  |  |
| --- | --- |
| **Injicerede muskler** | **Anbefalet dosis 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 (lange hoved) | 150-300 E |
| Pectoralis Major | 150-300 E |
| Subscapularis | 150-300 E |
| Latissimus Dorsi | 150-300 E |

Selvom de endelige injektionssteder kan bestemmes ved palpation, anbefales det at anvende injektionsvejledende teknik, f.eks. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultralyd til at målrette injektionsstederne.

Gentagelse af Dysport-behandling bør administreres, når virkningen af en tidligere injektion er aftaget, men ikke tidligere end 12 uger efter den tidligere injektion. Størstedelen af patienterne i kliniske studier blev genbehandlet efter 12-16 uger, men hos nogle patienter varede reaktionen længere tid, f.eks. 20 uger. Graden og mønstret af muskelspasticitet på tidspunktet for næste injektion kan gøre det nødvendigt at ændre dosis af Dysport samt de muskler, der skal injiceres i. Der forventes klinisk forbedring én uge efter administration af Dysport.

*Ældre patienter (≥65 år):* Klinisk erfaring har ikke identificeret en sammenhæng mellem virkning og alder, men nogle bivirkninger var hyppigere blandt ældre patienter. Generelt bør ældre patienter observeres for at evaluere, hvor godt de tåler Dysport på grund af den højere hyppighed af anden tilstedeværende sygdom og behandling med anden medicin.

Administration

Ved behandling af fokal spasticitet i de øvre ekstremiteter hos voksne, rekonstitueres Dysport 300 enheder hætteglas med natriumchloridopløsning (0,9%), hvilket giver en opløsning med en koncentration svarende til enten 100 enheder pr. ml, 200 enheder pr. ml eller 500 enheder pr. ml Dysport. Dysport administreres via intramuskulær injektion i de ovennævnte muskler.

**Dynamisk spidsfods-deformitet på grund af spasticitet hos oppegående børn som følge af infantil cerebral parese i alderen fra 2 år**

Dosering

Dosering af den initiale og efterfølgende behandlingssessioner skal tilpasses den individuelle patient på baggrund af patientens vægt, størrelse, antal og placering af de involverede muskler, sværhedsgrad af spasticitet, tilstedeværelse af lokal muskelsvaghed, patientens respons på tidligere behandling og/eller bivirkninger med botulinumtoksiner.

Den maksimale samlede dosis Dysport, som administreres pr. behandlingssession må ikke overskride 15 enheder pr. kg for unilaterale injektioner i nedre ekstremiteter eller 30 enheder pr. kg for bilaterale injektioner. Yderligere må den samlede Dysport dosis pr. behandlingssession ikke overskride 1000 enheder eller 30E/kg, hvad der end er lavest. Den samlede administrerede dosis skal opdeles mellem de pågældende spastiske muskler i nedre ekstremitet(er). Om muligt skal dosen fordeles på mere end et injektionssted i hver muskel. Der må ikke administreres mere end 0,5 ml Dysport på hvert injektionssted. Se nedenstående tabel for anbefalet dosering.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Muskel** | **Anbefalet dosisinterval pr. muskel pr. ben (E/kg legemsvægt)** | **Antal injektionssteder pr. muskel** |
| Gastrocnemius | 5 til 15 E/kg | Op til 4 |
| Soleus | 4 til 6 E/kg | Op til 2 |
| Tibialis posterior | 3 til 5 E/kg | Op til 2 |
| **Samlet dosis** | Op til 15 E/kg pr. ben. |

Selvom de endelige injektionssteder kan bestemmes ved palpation anbefales det at anvende injektionsvejledende teknik, f.eks. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultralyd til at målrette injektionsstederne.

Gentagelse af Dysport-behandling bør administreres, når virkningen af en tidligere injektion er aftaget, men ikke tidligere end 12 uger efter den forrige injektion. Graden og mønstret af muskelspasticitet på tidspunktet for næste injektion kan gøre det nødvendigt at ændre dosis af Dysport samt de muskler, der skal injiceres i.

Administration

Ved behandling af spasticitet i de nedre ekstremiteter hos børn rekonstitueres Dysport med natriumchlorid injektionsvæske (0,9%) og administreres via intramuskulær injektion som beskrevet ovenfor.

**Fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos børn med cerebral parese i alderen fra 2 år**

Dosering

Dosering i den initiale og de efterfølgende behandlingssessioner bør tilpasses den individuelle patient på baggrund af størrelse, antal og placering af de involverede muskler, sværhedsgrad af spasticitet, tilstedeværelse af lokal muskelsvaghed, patientens respons på tidligere behandling og/eller bivirkningsanamnesen med botulinumtoksiner.

Den maksimale dosis af Dysport, administreret pr. behandlingssession, når den injiceres unilateralt, må ikke overstige 16 E/kg eller 640 E, alt efter, hvad der er lavest. Når der injiceres bilateralt, må den maksimale Dysport dosis pr. behandlingssession ikke overstige 21 E/kg eller 840 E, alt efter, hvad der er lavest.

Den samlede dosis, der indgives, skal opdeles mellem de berørte spastiske muskler i overekstremiteterne. Der må ikke administreres mere end 0,5 ml Dysport på hvert injektionssted. Se nedenstående tabel for anbefalet dosering:

**Dysport, dosering i muskel til infantil spasticitet i øvre ekstremiteter**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Muskel** | **Anbefalet dosisinterval pr. muskel pr. øvre ekstremitet****(E/kg kropsvægt)** | **Antal injektionssteder pr. muskel** |
| Brachialis | 3 til 6 E/kg | Op til 2 |
| Brachioradialis | 1,5 til 3 E/kg | 1 |
| Biceps brachii | 3 til 6 E/kg | Op til 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 | Op til 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 | Op til 4 |
| Flexor pollicis brevis/opponens pollicis | 0,5 til 1 E/kg | 1 |
| Adductor pollicis  | 0,5 til 1 E/kg | 1 |
| **Samlet dosis**  | **Op til 16 E/kg i en enkelt øvre ekstremitet (og ikke over 21 E/kg hvis begge øvre ekstremiteter injiceres)** |

Selvom den faktiske placering af injektionsstederne kan bestemmes ved palpation, kan anvendelsen af injektionsstyringsteknik, f.eks. elektromyografi, elektrisk stimulering eller ultralyd anbefales for at målrette injektionsstederne.

Gentagelse af Dysport-behandling bør administreres, når virkningen af en tidligere injektion er aftaget, men ikke tidligere end 16 uger efter den tidligere injektion. Graden og mønstret af muskelspasticitet på tidspunktet for næste injektion kan gøre det nødvendigt at ændre dosis af Dysport samt de muskler, der skal injiceres i.

Administration

Ved behandling af øvre ekstremiteter forbundet med cerebral parese hos børn rekonstitueres Dysport med natriumchloridopløsning (0,9 %) (se pkt. 6.6) og indgives ved intramuskulær injektion som beskrevet ovenfor.

**Fokal spasticitet i øvre og nedre ekstremiteter hos børn med cerebral parese i alderen fra 2 år**

Dosering

Ved behandling af kombineret spasticitet i øvre og nedre ekstremiteter hos børn i alderen fra 2 år henvises til doseringsafsnittet for den enkelte indikation, dvs. behandling af fokal spasticitet i over- eller underekstremiteterne som følge af infantil cerebral parese hos børn i alderen fra 2 år. Dysport-dosen, der skal injiceres til samtidig behandling, bør ikke overstige en total dosis pr. behandlingssession på 30 E/kg eller 1000 E, alt efter, hvad der er lavest.

Genbehandlingen af kombinerede øvre og nedre ekstremiteter bør ikke overvejes før end i uge 12-16 efter den foregående behandlingssession. Den optimale tid til genbehandling bør vælges ud fra patientens individuelle fremskridt og respons på behandling.

Administration

Ved behandling af kombineret spasticitet i øvre og nedre ekstremiteter associeret med cerebral parese hos børn henvises til afsnittet om administration til den individuelle indikation, dvs. behandling af fokal spasticitet i øvre eller nedre ekstremiteter som følge af infantil cerebral parese hos børn i alderen fra 2 år.

**Spasmodisk torticollis**

Dosering

De anbefalede doser til behandling af torticollis gælder for voksne normalvægtige patienter uden tegn på lav muskelmasse i halsregionen. En lavere dosis kan være relevant, hvis patienten er udpræget undervægtig, eller til ældre hvor reduceret muskelmasse kan forekomme.

Initialdosis til behandling af spasmodisk torticollis er 500 enheder pr. patient givet som en delt dosis - injiceret i de 2 eller 3 mest aktive halsmuskler.

Ved efterfølgende administration kan doserne justeres på baggrund af både det kliniske respons og de observerede bivirkninger. Doser i intervallet 250-1000 enheder anbefales, selvom de højere doser kan være forbundet med flere bivirkninger, specielt dysfagi. Den maksimale administrerede dosis må ikke overstige 1000 enheder. Injektionerne kan gentages ca. hver 16. uge eller efter behov for at opretholde respons, dog ikke oftere end hver 12. uge.

Ved roterende torticollis gives 500 enheder fordelt på 350 enheder i splenius capitis-musklen, ipsilateralt til retningen af hage/hovedrotationen og 150 enheder i sternokleidomastoid-musklen kontralateralt til rotationen.

Ved laterocollis gives 500 enheder fordelt med 350 enheder i den ipsilaterale splenius capitis-muskel og 150 enheder i den ipsilaterale sternokleidomastoid-muskel. I tilfælde med skulderelevation kan de ipsilaterale trapezoide eller levator scapulae-muskler behøve behandling på baggrund af synlig muskelhypertrofi eller resultater af EMG-test. I tilfælde, hvor 3 muskler behøver behandling, injiceres 500 enheder fordelt med 300 enheder i splenius capitis-musklen, 100 enheder i sternokleidomastoid-musklen og 100 enheder i den 3. muskel.

Ved retrocollis gives 500 enheder fordelt med 250 enheder i hver af splenius capitis-musklerne. Bilaterale injektioner i splenius-musklerne kan forøge risikoen for muskelsvaghed i halsregionen.

Alle andre former for torticollis er i høj grad afhængig af specialviden samt EMG for at kunne identificere og behandle de mest aktive muskler. EMG bør bruges diagnostisk ved alle komplekse former for torticollis, til revurdering af mislykkede injektioner ved ukomplicerede tilfælde samt som guide ved injektioner i dybereliggende muskler eller hos overvægtige patienter med kun svagt palpable halsmuskler.

Ved lettere tilfælde af spasmodisk torticollis bør primær konservativ behandling som fysiurgi eller oral spasmolytisk behandling overvejes. Behandling med Dysport er en specialistopgave.

Symptomerne ved torticollis kan forventes at forsvinde inden for en uge efter injektionerne

*Pædiatrisk population:* Dysports sikkerhed og virkning ved behandling af spasmodisk torticollis hos børn er ikke klarlagt.

Administration

Ved behandling af spasmodisk torticollis rekonstitueres Dysport 300 enheder hætteglas med 0,6 ml natriumchloridopløsning (0,9%), hvilket giver en opløsning med en koncentration svarende til 500 enheder pr. ml Dysport. Ved behandling af spasmodisk torticollis gives Dysport som intramuskulære injektioner.

**Urininkontinens på grund af neurogen detrusoroveraktivitet**

Dosering

Den anbefalede dosis er 600 enheder. I tilfælde af utilstrækkeligt respons eller hos patienter med alvorlig sygdomspræsentation (f.eks. i henhold til sværhedsgraden af tegn og symptomer og/eller urodynamiske parametre) kan en dosis på 800 enheder anvendes.

Dysport bør administreres til patienter, der regelmæssigt udfører ren intermitterende kateterisering.

Den samlede administrerede dosis bør fordeles på 30 intradetrusor-injektioner jævnt fordelt over detrusormusklen, så trigonum undgås. Dysport injiceres via et fleksibelt eller stift cystoskop, og hver injektion skal være i en dybde på ca. 2 mm med en dosis på 0,5 ml på hvert sted. Efter den sidste injektion skal der injiceres ca. 0,5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning for at sikre, at den fulde dosis er indgivet.



Profylaktisk antibiotika bør påbegyndes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer og protokoller eller som anvendt i de kliniske studier (se pkt. 5.1).

Lægemidler med antikoagulerende virkning bør seponeres mindst 3 dage før administration af Dysport og først genoptages dagen efter administration. Hvis det er medicinsk indiceret, kan lavmolekylære hepariner administreres 24 timer før indgivelse af Dysport.

Inden injektion kan lokalanæstesi til urinrøret eller smørende gel administreres for at lette komfortabel indsættelse af cystoskop. Om nødvendigt kan enten en intravesikal instillation af fortyndet anæstetikum (med eller uden sedation) eller generel anæstesi også anvendes. Hvis der udføres en lokalbedøvende instillation, skal lokalanæstesiopløsningen udtømmes, og urinblæren skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og udtømmes igen, før man fortsætter med intradetrusor-injektionsproceduren.

Inden injektionen skal urinblæren skylles med nok natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til at opnå tilstrækkelig visualisering for injektionerne.

Efter administration af alle 30 intradetrusor-injektioner skal det natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, der blev brugt til visualisering af blærevæggen, udtømmes. Patienten skal observeres i mindst 30 minutter efter injektion.

Indtræden af virkning ses normalt inden for 2 ugers behandling. Gentagen Dysport-behandling bør administreres, når virkningen af en tidligere injektion er aftaget, dog tidligst 12 uger efter den foregående injektion. Mediantiden til genbehandling af patienter behandlet med Dysport i de kliniske studier (se pkt. 5.1) var mellem 39 og 47 uger, selvom en længere varighed af respons kan forekomme, da mere end 40 % af patienterne ikke var blevet behandlet igen efter 48 uger.

*Børn*: Sikkerhed og virkning af Dysport til behandling af urininkontinens på grund af NDO hos børn (under 18 år) er ikke klarlagt.

Administration

Dysport administreres ved intradetrusor‑injektion som beskrevet ovenfor.

Ved behandling af urininkontinens på grund af neurogen detrusoroveraktivitet rekonstitueres Dysport med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning for at opnå en 15 ml opløsning indeholdende enten 600 enheder eller 800 enheder. For instruktioner om rekonstitution af lægemidler før administration, se pkt. 6.6.

**Blefarospasme og hemifaciale spasmer**

Dosering

Til behandling af dobbeltsidige blefarospasmer er den anbefalede initialdosis 120 enheder pr. øje.

Efter rensning af øjenomgivelserne foretages følgende injektioner. En dosis på 0,1 ml (20 enheder) gives medialt, og en dosis på 0,2 ml (40 enheder) gives lateralt i overgangen mellem den preseptale og den orbitale del af både den øvre og nedre orbicularis oculi-muskel i hvert øje. Til injektioner i det øvre øjenlåg skal kanylens retning pege væk fra øjets centrum for at undgå levatormusklen. Billedet viser, hvor injektioner skal placeres.



Lindring af symptomerne kan forventes at indtræde inden for 2-4 dage med maksimal virkning inden for 2 uger.

Injektionerne bør gentages cirka hver 12. uge. Afhængig af patientens respons og bivirkninger, kan dosis ved efterfølgende behand­linger, reduceres til 80 enheder pr. øje – nemlig: 0,1 ml (20 enheder) medialt og 0,1 ml (20 enheder) lateralt over og under hvert øje som tidligere beskrevet. Dosis kan yderligere reduceres til 60 enheder pr. øje ved at udelade injektionen medialt i nedre øjenlåg.

I tilfælde af ensidige blefarospasmer begrænses injektionerne til det angrebne øje. Patienter med hemifaciale spasmer behandles som ved ensidige blefarospasmer. De anbefalede doser kan anvendes til voksne i alle aldre inklusive ældre patienter.

Den maksimale administrerede dosis må ikke overstige 120 enheder pr. øje.

*Pædiatrisk population:* Dysports sikkerhed og virkning ved behandling af blefarospasme og hemifaciale spasmer hos børn er ikke klarlagt.

Administration

Ved behandling af blefarospasme og hemifaciale spasmer rekonstitueres Dysport 300 enheder hætteglas med 1,5 ml natriumchloridopløsning (0,9%), hvilket giver en opløsning med en koncentration svarende til 200 enheder pr. ml Dysport.

Dysport gives som subkutane injektioner medialt og lateralt i overgangen mellem den preseptale og den orbitale del af både den øvre og nedre del af øjets m. orbicularis oculi.

**Aksillær hyperhidrose**

Dosering

Initaldosis bør være 100 enheder per armhule. Hvis den ønskede effekt ikke opnås, kan der gives op til 200 enheder per armhule ved efterfølgende injektioner. På forhånd bør injektionsområdet være bestemt ved hjælp af iod-stivelsestesten. Begge armhuler bør være rengjorte og desinficeret. Derefter gives intradermale injektioner ti steder, 10 enheder hvert sted, 100 enheder per armhule. Den maksimale effekt bør ses i uge to efter behandlingen.

I de fleste tilfælde vil den anbefalede dosis undertrykke svedsekretionen tilstrækkeligt i ca. 48 uger. Tidspunktet for yderligere behandling bestemmes individuelt, når patientens svedsekretion igen er normal, men ikke oftere end hver 12. uge. Der er tegn på kumulativ effekt ved gentagne doser og behandlingstidspunktet for en given patient bør derfor vurderes individuelt. Den maksimale administrerede dosis må ikke overstige 200 enheder pr. armhule.

*Pædiatrisk population:* Dysports sikkerhed og virkning ved behandling af aksillær hyperhidrose hos børn er ikke klarlagt.

Administration

Ved behandling af aksillær hyperhidrose rekonstitueres Dysport 300 enheder hætteglas med 1,5 ml natriumchloridopløsning (0,9%), hvilket giver en opløsning med en koncentration svarende til 200 enheder pr. ml Dysport. Ved behandling af aksillær hyperhidrose gives Dysport som intradermale injektioner på ti steder.

**4.3 Kontraindikationer**

 Dysport er kontraindiceret hos patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof botulinum type A-neurotoksin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Infektion på det foreslåede injektionssted.
* Generaliserede forstyrrelser i muskelaktivitet (f.eks. Myasthenia Gravis, Lambert-Eaton syndrom).
* Urinvejsinfektion samtidig med behandling af urininkontinens på grund af neurogen detrusoroveraktivitet.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den anbefalede dosering og doseringshyppighed for Dysport må ikke overskrides.

Der er rapporteret bivirkninger, der skyldtes spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet (se pkt. 4.8) og somme tider var dødelige. I nogle tilfælde var de forbundet med dysfagi, pneumoni og/eller signifikant svækkelse.

Patienter, der behandles med terapeutiske doser, kan opleve voldsom muskelsvaghed.

Risikoen for forekomst af sådanne bivirkninger kan reduceres ved at benytte den lavest mulige effektive dosis og ved ikke at overskride den maksimale anbefalede dosis.

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af dødsfald, af og til i forbindelse med dysfagi, pneumopati (herunder, men ikke begrænset til, dyspnø, respirationssvigt, respirationsophør) og/eller for patienter med signifikant asteni, efter behandling med botulinumtoksin A eller B.

Patienter med tilgrundliggende neurologiske lidelser inklusive synkebesvær har en øget risiko for at få disse bivirkninger. Hos disse patienter bør botulinumtoksin-produktet anvendes under tilsyn af en speciallæge, og det må kun anvendes, hvis fordelene ved behandlingen anses for at overstige risikoen. Patienter med dysfagi og aspiration i anamnesen bør behandles med ekstrem forsigtighed, da disse problemer kan forværres efter udbredelsen af toksinvirkningen til de relevante muskler.

Aspiration er forekommet i sjældne tilfælde og er en risiko ved behandling af patienter med en kronisk respiratorisk sygdom.

Patienter eller deres omsorgspersoner bør rådgives om, at de omgående skal søge lægehjælp, hvis der opstår synke-, tale‑ eller vejrtrækningsbesvær.

I sjældne tilfælde kan der opstå en anafylaktisk reaktion efter injektion af botulinum type A-neurotoksin (se pkt. 4.8). Adrenalin og andre antianafylaksi midler skal være til rådighed.

Før administration af Dysport skal lægen gøre sig bekendt med patientens anatomi og eventuelle ændringer af anatomien grundet tidligere kirurgiske indgreb.
Efter administration af botulinumtoxin nær thorax er der rapporteret pneumothorax, som blev sat i forbindelse med injektionsproceduren.

Der bør udvises ekstra forsigtighed, når injektionen gives tæt på følsomme strukturer såsom halspulsåren og lungespidser.

Dysport må kun med forsigtighed anvendes til behandling af spasticitet hos patienter, som har udviklet en fikseret kontraktur.

Dysport bør anvendes med forsigtighed

* Hvis der opstår en blødningsforstyrrelse uanset art
* Hos patienter, der behandles med antikoagulantia
* Hos patienter, der lider af amyotrofisk lateralsklerose eller andre sygdomme, der resulterer i perifer neuromuskulær dysfunktion

Dysport skal anvendes med forsigtighed, når den målrettede muskel udviser atrofi. Der er rapporteret tilfælde af muskelatrofi efter brug af botulinumtoksin (se pkt. 4.8).

Autonom dysrefleksi forbundet med behandlingsproceduren for neurogen detrusoroveraktivitet kan forekomme. Hurtig lægehjælp kan være påkrævet.

Den kliniske virkning af botulinum type A-neurotoksin kan øges eller reduceres ved gentagne injektioner. Det kan muligvis skyldes forskellige rekonstitutionsmetoder, de valgte intervaller mellem injektioner, de injicerede muskler og marginale forskelle mellem toksinets virkning, der skyldes den anvendte biologiske testprocedure eller sekundært manglende respons.

Der er i sjældne tilfælde noteret antistofdannelse mod botulinumtoksin hos patienter, der får Dysport. Ved en væsentlig svækkelse i behandlingsrespons og/eller ved behovet for konstant anvendelse af forhøjede doser bør neutraliserende antistoffer mistænkes.

Der er en øget risiko for antistofdannelse, når der anvendes høje doser af Dysport, og når intervallerne mellem injektionerne er korte. For alle indikationer skal intervallet mellem injektionerne være mindst 3 måneder, og der må ikke gives boosterinjektioner.

Dette præparat indeholder en lille mængde humant albumin. Risikoen for overførsel af infektion kan ikke med sikkerhed udelukkes, idet der er anvendt humant blod eller blodprodukter.

Blefarospasme

På grund af den anticholinerge virkning af botulinum type A-neurotoksin bør Dysport anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for at udvikle vinkelblokglaukom.

For at forebygge ektropion bør injektioner ikke gives i området ved det nedre øjenlåg, og omhyggelig behandling af enhver epiteldefekt er nødvendig. Dette kan kræve beskyttende dråber, salver, bløde bandage-kontaktlinser eller tillukning af øjet med klap eller lignende tiltag.

Reduceret blinken efter injektion af Dysport i musculus orbicularis kan føre til eksposition af cornea, vedvarende epiteldefekter og cornea-ulceration, især hos patienter med lidelser i kranienerver (ansigtsnerven). Patienter, der tidligere har fået øjenoperationer, skal testes omhyggeligt for følsomhed i cornea.

Tørre øjne er blevet rapporteret ved brug af Dysport i periokulære områder (se pkt. 4.8). Opmærksomhed på denne bivirkning er vigtig, da tørre øjne kan disponere for hornhindelidelser. Beskyttende dråber, salve, lukning af øjet med klap eller andre midler kan være nødvendige for at forhindre hornhindelidelser.

Ekkymose opstår let i øjenlågets bløde væv. Risikoen kan mindskes ved øjeblikkeligt at påføre et let tryk.

Spasmodisk torticollis

Patienterne bør oplyses om, at injektioner med Dysport til behandling af spasmodisk torticollis kan medføre let til svær dysfagi med risiko for aspiration og dyspnø. Det kan kræve medicinske indgreb (f.eks. i form af en ernæringssonde) (se også pkt. 4.8). Dysfagi kan vare i op til 2-3 uger efter injektion, men i et enkelt tilfælde rapporteredes op til 5 måneders varighed. Begrænsning af den dosis, der injiceres i sternocleidomastoideus-musklen til mindre end 100 enheder, kan muligvis nedsætte forekomsten af dysfagi. Patienter med mindre halsmuskelmasse eller patienter med behov for bilaterale injektioner i musculus sternocleidomastoideus har større risiko for dysfagi. Forekomsten af dysfagi kan henføres til spredningen af Dysports farmakologiske virkning som følge af neurotoksinets spredning ind i den øsofageale muskulatur.

Dysport pulver til injektionsvæske, opløsning indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Dysport må kun bruges til at behandle en enkelt patient under en enkelt behandling. Ubrugte produktrester skal destrueres i overensstemmelse med pkt. 6.6. Der skal tages særlige forholdsregler ved klargøring og administration af produktet; inaktivering og destruktion af ubrugt rekonstitueret opløsning (se pkt. 6.6).

*Pædiatrisk anvendelse*

Til behandling af spasticitet forbundet med cerebral parese hos børn må Dysport kun anvendes hos børn på 2 år eller ældre. Efter markedsføringen er der fremkommet rapporter med frekvensen meget sjælden om mulig fjernspredning af toksinet hos børn med co-morbiditet, hovedsageligt børn med cerebral parese. Generelt oversteg doserne anvendt i disse tilfælde rekommandationerne (se pkt. 4.8).

Der foreligger sjældne spontane rapporter om dødsfald, der i visse tilfælde er sat i forbindelse med aspirationspneumoni hos børn med svær cerebral parese, også efter off-label behandling med botulinumtoksin (f.eks. i nakkeområdet). Der bør udvises stor forsigtighed ved behandling af børn, som har en væsentligt neurologisk svækkelse, dysfagi, eller som for nylig har haft aspirationspneumoni eller lungesygdom. Behandling af patienter med underliggende dårlig helbredstilstand bør kun finde sted, hvis den potentielle fordel for den enkelte patient anses for at overstige risikoen.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Virkningerne af botulinumtoksin kan forstærkes af stoffer, som interfererer direkte eller indirekte med den neuromuskulære funktion, og sådanne stoffer bør anvendes med forsigtighed til patienter, som behandles med botulinumtoksin. Perifere muskelrelaksantia bør anvendes med forsigtighed, om nødvendigt med reduktion af initialdosis af det muskelafslappende middel frem for stoffer med længerevarende virkning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er påvist påvirkning af fertiliteten i studier med han‑ og hunrotter (se pkt. 5.3).

Graviditet

Data for anvendelse af *Clostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks til gravide er begrænsede. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på drægtighed, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling bortset fra, at højere doser forårsager maternel toksicitet (se pkt. 5.3).

Dysport bør kun anvendes under graviditet, hvis fordelen retfærdiggør enhver potentiel risiko for fostret. Dysport bør kun anvendes med forsigtighed til gravide.

Amning

Det er ukendt om C*lostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks udskilles i modermælken. Udskillelsen af C*lostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks i mælk er ikke undersøgt hos dyr. C*lostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks bør ikke anvendes under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der er en potentiel risiko for muskelsvaghed eller synsforstyrrelser, som, hvis de opleves, temporært kan hæmme evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Ca. 25 % af de behandlede patienter vil få bivirkninger.

Bivirkninger kan opstå på grund af fejlplacerede injektioner af Dysport, der midlertidigt paralyserer nærliggende muskelgrupper.

**Generelt**

De følgende bivirkninger er ikke indikationsspecifikke og blev set hos patienter behandlet på tværs af forskellige indikationer, herunder blefarospasme, hemifaciale spasmer, torticollis, spasticitet forbundet med infantil cerebral parese, fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos voksne, aksillær hyperhidrose og urininkontinens på grund af neurogen detrusoroveraktivitet:

|  |  |
| --- | --- |
| ImmunsystemetSjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)  | Anafylaktisk reaktion. |
| **Nervesystemet**Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Neuralgisk amyotrofi. |
| HjerteSjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Arytmier\*, myokardieinfarkt\*.  |
| Vaskulære sygdommeSjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Hypertension. |
| **Mave-tarm-kanalen**Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Dysfagi. |
| Lever og galdeveje Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Unormal leverfunktion. |
| **Hud og subkutane væv** Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Pruritus.Udslæt. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Lokal muskelsvaghed. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Asteni, træthed, influenza-lignende sygdom, smerte/blåt mærke på injektionsstedet.  |

\* Der har været sjældne rapporter om bivirkninger relateret til det kardiovaskulære system såsom arytmi og myokardieinfarkt - nogle med dødelig udgang. Det forbliver uklart, om disse dødsfald blev induceret af konventionelle præparater med botulinum type A-toksinkompleks eller skyldtes eksisterende kardiovaskulære lidelser.

Der er rapporteret meget sjældne bivirkninger, der skyldtes spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet (voldsom muskelsvækkelse, dysfagi og aspirationspneumoni med dødeligt udfald i nogle tilfælde) (se pkt. 4.4).

**Følgende bivirkninger er indikationsspecifikke**

Symptomatisk behandling af fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos voksne

Følgende bivirkninger blev observeret hos patienter, som blev behandlet med Dysport som symptomatisk behandling af fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos voksne.

|  |  |
| --- | --- |
| **Psykiske forstyrrelser**Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Depression, søvnløshed.  |
| **Nervesystemet** Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Hypoæstesi, hovedpine, paræstesi, dyskoordination, amnesi. |
| **Øre og labyrint** Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Vertigo. |
| **Vaskulære sygdomme** Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Ortostatisk hypotension. |
| **Mave-tarm-kanalen** Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Oral paræstesi, kvalme. Dysfagi\*. |
| **Hud og subkutane væv** Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Ekkymose, purpura.Dermatit, pruritus, udslæt. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100**)** | Muskelsvaghed, smerter i muskler og knogler, smerter i ekstremiteter. Artralgi, bursit. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, erythema, hævelse etc.), asteni, træthed, influenzalignende sygdom.Smerter, perifert ødem. |

\* Hyppigheden for dysfagi stammer fra poolede åbne studier. Dysfagi blev ikke set i de dobbeltblindede studier i indikationen fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos voksne.

Dynamisk spidsfods-deformitet på grund af spasticitet hos oppegående børn som følge af infantil cerebral parese i alderen fra 2 år

Følgende bivirkninger er observeret hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med Dysport for spasticitet på grund af cerebral parese.

|  |
| --- |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Myalgi, muskelsvaghed. |
| **Nyrer og urinveje** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Urininkontinens |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Influenzalignende sygdom, reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerter, erytem, blå mærker etc.), gangforstyrrelse, træthed. |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Asteni. |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Fald. |

Fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos børn med cerebral parese i alderen fra 2 år

|  |
| --- |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Muskelsvaghed, smerter i ekstremiteter |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Myalgi |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Influenzalignende sygdom, asteni, træthed, blå mærker på injektionsstedet |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Eksem på injektionsstedetSmerter på injektionsstedetUdslæt på injektionsstedetHævelse på injektionsstedet |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Udslæt |

Fokal spasticitet i øvre og nedre ekstremiteter hos børn med cerebral parese i alderen fra 2 år

Ved samtidig behandling af øvre og nedre ekstremiteter med Dysport i en samlet dosis på op til 30 E/kg eller 1000 E, alt efter, hvad der er lavest, er der ingen sikkerhedsfund ud over dem, der forventes ved behandling af enten musklerne i øvre ekstremiteter eller nedre ekstremiteter alene.

Spasmodisk torticollis

Følgende bivirkninger blev observeret hos patienter, som blev behandlet med Dysport for spasmodisk torticollis.

|  |  |
| --- | --- |
| Nervesystemet Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Hovedpine, svimmelhed, ansigtslammelse.Tremor. |
| ØjneAlmindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Sløret syn, synsskarphed reduceret.Dobbeltsyn, øjensmerter, ptosis. |
| Luftveje, thorax og mediastinum Meget almindelig (≥1/10)Almindelig (≥1/100 til <1/10)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Øvre luftvejsinfektioner.Dysfoni, dyspnø.Respiratoriske sygdomme som åndingsbesvær, aspiration. |
| Mave-tarm-kanalen Meget almindelig (≥1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Dysfagi\*, mundtørhed.Kvalme, diaré, opkastning, colit. |
| Hud og subkutane væv Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Hududslæt, erytem, pruritus, øget svedtendens. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Muskelsvaghed.Nakkesmerter, smerter i bevægeapparatet, myalgi, ekstremitetssmerter, stivhed i bevægeapparatet, svaghed af nakkemuskler, rygsmerter.Muskelatrofi, kæbesygdom, skeletsmerter. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Asteni, inflammation og ømhed ved injektionsstedet. |

\* Dysfagi er dosisafhængig og forekommer hyppigst efter injektion i sternomastoidmusklen (sternokleidomastoid-musklen). En mild diæt kan være nødvendig indtil symptomerne er gået over.

Urininkontinens på grund af neurogen detrusoroveraktivitet

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme**Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Urinvejsinfektiona,b, bakteriuria. |
| **Nervesystemet**Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Hovedpine.Hypæstesi. |
| **Mave-tarm-kanalen**Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Konstipation. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Muskelsvaghed. |
| **Nyrer og urinveje** Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Hæmaturia.Urinretentionc, uretral blødning, blødning i urinblæren. |
| **Det reproduktive system og mammae**Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Erektil dysfunktion. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Pyreksi.Smerter i urinblærena. |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer**Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Autonom dysrefleksia. |

a Kan være procedurerelateret.

b I de pivotale dobbeltblindede placebokontrollerede studier blev der i de første 2 uger efter behandling rapporteret om urinvejsinfektioner hos 4,0 % af Dysport-behandlede patienter og 6,2 % af placebobehandlede patienter. Urinvejsinfektioner kan føre til pyelonefritis.

c Kan forekomme, hvis patienterne har et utilstrækkeligt skema for kateterisering.

Blefarospasme og hemifaciale spasmer

De følgende bivirkninger blev observeret hos patienter, som blev behandlet med Dysport for blefarospasmer og hemifaciale spasmer.

|  |  |
| --- | --- |
| Nervesystemet Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Facialisparese.Facialisparalyse, svimmelhed. |
| ØjneMeget almindelig (≥1/10)Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Meget sjælden (<1/10.000) | Ptosis.Øjenlågslammelse, konjunktivit, overfladisk punktformig keratitis, lysfølsomhed, øjenlågsødem, dobbeltsyn, tørre øjne, øget tåreflåd, lagoftalmi.Oftalmoplegi, entropion, ectropion, synsforstyrrelser som tågesyn.Cornea-ulceration. |
| Hud og subkutane væv Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | ØjenlågsødemDermatit, pruritus, ekkymose.Entropion. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Irritation og ansigtsødem.Træthed.  |

Bivirkninger, som temporært paralyserer andre tæt på liggende muskelgrupper, kan forekomme på grund af dybe eller forkert placerede injektioner af Dysport.

Aksillær hyperhidrose

De følgende bivirkninger blev observeret hos patienter, som blev behandlet med Dysport for hyperhidrose.

|  |  |
| --- | --- |
| Psykiske forstyrrelserAlmindelig (≥1/100 til <1/10) | Nervøsitet. |
| NervesystemetIkke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi, ufrivillige muskelsammentrækninger i øjenlåget. |
| Vaskulære sygdommeAlmindelig (≥1/100 til <1/10) | Rødme.  |
| Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Dyspnø.Epistaxis. |
| Mave-tarm-kanalen Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Kvalme. |
| Hud og subkutane væv Almindelig (≥1/100 til <1/10)Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Kompensatorisk hyperhidrose på andre hudområder, pruritus.Allergiske reaktioner som udslæt. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Smerter i skulder, overarm og hals, myalgi i skulder og ben, muskelsvaghed, artropati. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Feber, smerte og hæmorrhagi på injektionsstedet.Asteni, smerte og ødem på injektionsstedet. |

**Erfaring efter markedsføring**

Bivirkningsprofilen efter markedsføringen reflekterer produktets farmakologi og bivirkningsprofilen set i de kliniske forsøg.

|  |
| --- |
| **Immunsystemet** |
| Ikke kendt | Hypersensitivitet |
| **Nervesystemet** |
| Ikke kendt | Hypæstesi |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Ikke kendt | Muskelatrofi |

I sjældne tilfælde har der været rapporteret om bivirkninger som følge af spredning af virkningerne af toksinet til steder fjernt fra injektionsstedet (usædvanlig stor muskelsvaghed, dysfagi, aspirationspneumoni, som kan være dødelig).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering kan resultere i udtalt neuromuskulær paralyse fjernt fra injektionsstedet.

Overdosering kan medføre øget risiko for, at neurotoksin trænger ind i blodbanen og kan forårsage komplikationer, som ligner virkningerne ved forgiftning med oral botulinum (f.eks. dysfagi og dysfoni). Det kan være nødvendigt med assisteret ventilation i de tilfælde, hvor store overdoser forårsager paralyse af respirationsmusklerne. Generel understøttende behandling tilrådes. Symptomerne på overdosering opstår ikke umiddelbart efter injektionen. Hvis der sker fejlagtig injektion eller oral indgift, skal patienten være under lægeovervågning i flere uger for eventuelle tegn og/eller symptomer på udtalt muskelsvaghed eller muskelparalyse.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal patienten være under lægetilsyn for symptomer på udtalt muskelsvaghed eller muskelparalyse. Symptomatisk behandling bør institueres om nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

NBS (Må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af speciallæger i oftalmologi, neurologi, plastikkirurgi og dermato-venerologi)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre muskelrelaxantia, perifert virkende midler, ATC-kode: M03AX01.

*Clostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks blokerer den perifere kolinerge transmission ved den neuromuskulære forbindelse ved en præsynaptisk indvirkning tæt ved stedet, hvor acetylcholin frigøres. Toksinet virker på eller i nerveenden som antagonist i de bindinger, der er eksciteret af calcium og som resulterer i en frigørelse af transmittersubstans. Det indvirker ikke på den kolinerge transmission eller den postganglionære sympatiske transmission.

Virkningen af toksinet omfatter en initial binding, hvorved toksinet hurtigt angriber den præsynaptiske nervemembran. Herefter transporteres toksinet over den præsynaptiske membran uden at igangsætte paralyse. Til sidst forhindrer toksinet frigivelsen af acetylcholin ved at afbryde den Ca++-medierede acetylcholin-frigørelsesreaktion, hvorved potentialet over nerveenden udlignes og paralysen indtræder.

Regenerering af impulstransmissionen sker gradvist i takt med at nye nerveender dannes og der opnås kontakt til den postsynaptiske motoriske endeplade - en proces, der normalt tagen 6-8 uger i eksperimentelle dyremodeller.

Efter intradetrusor-injektion til behandling af neurogen detrusoroveraktivitet påvirker toksinet de efferente veje for detrusoraktivitet via hæmning af acetylcholinfrigivelse. Derudover kan toksinet hæmme afferente neurotransmittere og sensoriske veje.

Symptomatisk behandling af fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos voksne

Sikkerhed og effekt af Dysport til behandling af spasticitet i de øvre ekstremiteter blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie i en enkelt behandlingscyklus. Den primære effektvariabelanalyse omfattede 238 patienter (159 Dysport og 79 placebo) med spasticitet i de øvre ekstremiteter, som havde haft et slagtilfælde eller fået en traumatisk hjerneskade mindst 6 måneder forinden.

Den primære effektvariabel var den primære målrettede muskelgruppe (PTMG)-muskeltonus i uge 4 målt med Modified Ashworth Scale (MAS) og det første sekundære endepunkt var Physician Global Assessment (PGA) af respons på behandling. De gennemsnitlige ændringer fra *baseline* i muskeltonus for individuelle muskelgrupper blev vurderet som tertiære endepunkter. Hovedresultaterne opnået i uge 4 og uge 12 er vist nedenfor for patienter med afsluttede målinger fra hvert besøg:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Uge 4 | Uge 12 |
| Placebo | Dysport(500 enheder) | Dysport(1000 enheder) | Placebo | Dysport(500 enheder) | Dysport(1000 enheder) |
| LS middelændring fra *baseline* i PTMG-muskeltonus på MAS | -0,3n=79 | -1,2\*\* n=80 | -1,4\*\* n=79 | -0,1n=75 | -0,7\*\*n=76 | -0,8\*\*n=76 |
| LS middel PGA af respons på behandling | 0,7 n=78 | 1,4\* n=80 | 1,8\*\* n=78 | 0,4n=75 | 0,5n=76 | 1,0\*n=75 |
| LS middelændring fra *baseline* i muskeltonus i håndledsbøjning på MAS | -0,3n=54 | -1,4\*\*n=57 | -1,6\*\*n=58 | -0,3n=52 | -0,7\*n=54 | -0,9\* n=56 |
| LS middelændring fra *baseline* i muskeltonus i fingerbøjning på MAS | -0,3n=70 | -0,9\*n=66 | -1,2\*\*n=73 | -0,1n=67 | -0,4\*n=62 | -0,6\*n=70 |
| LS middelændring fra *baseline* i muskeltonus i albuebøjning på MAS | -0,3n=56 | -1,0\*n=61 | -1,2\*\*n=48 | -0,3n=53 | -0,7\*n=58 | -0,8\*n=46 |
| Middelændring fra *baseline* i muskeltonus i skulderekstensor på MAS (1) | -0,4n=12 | -0,6n=7 | -0,7n=6 | 0,0n=12 | -0,9n=7 | 0,0n=6 |
| \*p<0,05; \*\* p<0,0001; LS = mindste kvadrat (least square)(1) Ingen udførte statistiske tests på grund af lav hyppighed i behandlings- og placebogruppe |

For at undersøge effekten af behandling på funktionsnedsættelse, blev der udført vurderinger på Disability Assessment Scale [DAS], som betragtes som et andet sekundært endepunkt*.* Numeriske forbedringer i den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i det primære mål for behandling, PTT (Principal Target of Treatment) af DAS blev fundet i uge 4 i Dysport-grupperne sammenlignet med placebo men opnåede ikke statistisk signifikans (for Dysport 500 E var værdien for p=0,2560 og for Dysport 1000 E var p=0,0772). DAS-score-respondenterne (deltagere, der opnåede en grad eller flere graders forbedring) i PTT var et tertiært endepunkt og resultaterne fra disse analyser kan ses nedenfor:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Behandlings-gruppe | Uge 4 % respondenter | Uge 12 % respondenter |
| Dysport 500E | 50,0n=80p = 0,13 | 41,3n=76p = 0,11 |
| Dysport 1000E | 62,0n=78p = 0,0018 | 55,7n=76p = 0,0004 |
| Placebo | 39,2n=79 | 32,9n=75 |
| \*Områder, der er inkluderet i DAS, er hygiejne, position af ekstremiteterne, påklædning og smerte. |

Responsanalyser på MAS er også blevet gennemført som et tertiært endepunkt. Procentdelen af MAS-respondenter (mindst en grads reduktion fra *baseline* på MAS i PTMG) i PTMG i uge 1, 4 og 12 var henholdsvis 15,2%, 22,8% og 13,9% i placebogruppen sammenlignet med 52,5%, 73,8% og 42,5% i Dysport 500 E gruppen og med 67,1%, 78,5% og 48,1% i Dysport 1000 E gruppen; i uge 1, 4 og 12 var p-værdien for både 500 E- og 1000 E-doserne alle <0,0001.

For at fuldende vurderingen af Dysports virkning i den symptomatiske behandling af fokal spasticitet, der påvirker de øvre ekstremiteter, har man desuden analyseret følgende tertiære endepunkter: gennemsnitlig ændring fra *baseline* af spasticitet vurderet efter Tardieu-skalaen, i aktive bevægelighed (AROM) for enkelte muskelgrupper, i aktivfunktion ved anvendelse af Modified Frenchay Scale (MFS) og desuden ved anvendelse af skinner og livskvalitet (SF-36 og EQ-5D).

Både 500E og 1000E resulterede i statistisk signifikante forbedringer i vinkel og grad af spasticitet målt efter Tardieu-skalaen i uge 4 i alle muskelgrupper (finger-, håndled- eller albuebøjning) sammenlignet med placebo. Reduktion i spasticitetsgrad var også signifikant i uge 12 for alle muskelgrupper ved dosis på 1000E sammenlignet med placebo.

Dysport 1000 E forbedrede statistisk signifikant AROM med klinisk betydningsfulde margener i albue- (+18,3 grader), håndleds- (+35,2 grader) og fingermuskler (+11,8 grader) i uge 4, mens der ikke var nogen forbedring i placebogruppen. Dysport 500 E udviste lignende fordele for fingermuskler.

Forbedringer i hvor let det var for patienten at påføre en skinne var statistisk signifikant højere i behandlingsgrupperne med Dysport 1000 E og 500 E end i placebogruppen i uge 4 og uge 12. Der blev ikke observeret nogen ændring i skalaerne for MFS eller livskvalitet.

Testproceduren for statistisk signifikans tog højde for multipliciteten for det primære endepunkt MAS og det første sekundære endepunkt PGA; for øvrige effektmæssige resultatmål er ikke-justerede nominelle p-værdier angivet.

Dynamisk spidsfods-deformitet på grund af spasticitet hos oppegående børn som følge af infantil cerebral parese i alderen fra 2 år

Der blev udført et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (Studie Y-55-52120-141) med ambulante børn med dynamisk spidsfodsdeformitet, som skyldes spasticitet hos børnene med cerebral parese. I alt 239 botulinumtoksinnaive eller ikke‑naive patienter med en Modified Ashworth Score (MAS) af 2. grad eller højere fik studiemedicinen på én gang. To doser blev evalueret for virkning; Dysport 10 enheder/kg/ben (N=79), Dysport 15 enheder/kg/ben (N=79) i forhold til placebo (N=77). 41 % af patienterne blev behandlet bilateralt, hvilket resulterede i en samlet Dysport‑dosis på enten 20 enheder/kg eller 30 enheder/kg. Den primære effektvariabel var den gennemsnitlige ændring fra baseline i MAS i anklens plantar flexorer i uge 4. De sekundære effektvariabler var den gennemsnitlige Physicians Global Assessment (PGA)-score (primær) og Mean Goal Attainment Scaling (GAS)-score i uge 4. De tertiære effektvariabler inkluderede Tardieu scale (TS), Observational Gait Scale (OGS) samlet score og Paediatric Quality of Life-skema. Patienterne blev fulgt i mindst 12 uger efter behandlingen og op til maksimalt 28 uger. Ved afslutning af dette studie blev patienterne tilbudt at deltage i et åbent forlængelsesstudie (Studie Y-55-52120-147).

**MAS-ændring fra baseline i uge 4 og uge 12, PGA og GAS i uge 4 og uge 12 (ITT-population)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | Placebo (N=77) | DYSPORT |
| 10 E/kg/ben(N=79) | 15 E/kg/ben(N=79) |
| LS middelændring fra baseline i ankel-plantar MAS-score |  |  |  |
| Uge 4 | -0,5 |  -0,9 \*\* |  -1,0 \*\*\* |
| Uge 12 | -0,5 |  -0,8 \* |  -1,0 \*\*\* |
| LS middelscore for PGA-respons på behandling |  |  |  |
| Uge 4 | 0,7 |  1,5 \*\*\* |  1,5 \*\*\* |
| Uge 12 | 0,4 |  0,8 \* |  1,0 \*\* |
| LS middel GAS-score [a] |  |  |  |
| Uge 4 | 46,2 |  51,5 \*\*\* |  50,9 \*\* |
| Uge 12 | 45,9 |  52,5 \*\*\* |  50,5 \* |
| \* p≤ 0,05; \*\*p≤ 0,003; \*\*\* p≤ 0,0006 sammenlignet med placebo; LS=mindste kvadrat (least square)[a] GAS-score måler fremskridt henimod de mål, der var valgt fra baseline fra en liste med tolv kategorier. De fem mest almindeligt valgte mål var forbedret gangmønster (70,2 %), forbedret balance (32,3 %), nedsat faldhyppighed (31,1%), nedsat snublehyppighed (19,6%) og forbedret udholdenhed (17,0%) |

Der blev observeret en forbedring i spasticiteten af anklens plantar flexorer vurderet i henhold til Tardieu-skalaen. Denne spasticitets bedømmelse (Y) var statistisk signifikant forbedret sammenlignet med placebo for både behandlingsgruppen med Dysport 10 E/kg/ben og 15 E/kg/ben i uge 4 og uge 12, og catch‑vinklen (Xv3) var signifikant for gruppen med Dysport 10 E/kg/ben i uge 12 og i både uge 4 og uge 12 for gruppen med 15 E/kg/ben Dysport.

Begge Dysport-behandlingsgrupper, 10 E/kg/ben og 15 E/kg/ben, udviste en signifikant forbedring fra baseline i den samlede Observational Gait Scale (OGS)-score i uge 4 i sammenligning med placebo, og en statistisk signifikant højere andel af patienterne responderede på behandlingen for initial fodkontakt på OGS i uge 4 og uge 12.

Efter afslutning af dette studie deltog 216 patienter i et åbent sikkerhedsforlængelsesstudie (Y‑55‑52120-147), hvor de igen kunne få behandling baseret på det kliniske behov. Både distale (gastrocnemius, soleus og tibialis posterior) og proksimale (hamstring og hofteadduktorer) muskler var tilladt for injektioner, herunder injektioner på flere niveauer. Der blev opretholdt effekt i gentagne behandlingssessioner i op til 1 år, bedømt efter MAS, PGA og GAS.

Størstedelen af patienterne i kliniske studier blev genbehandlet efter 16-22 uger, men nogle patienter oplevede en længere virkningsvarighed over tid, f.eks. 28 uger.

Fokal spasticitet i øvre ekstremiteter hos børn med cerebral parese i alderen fra 2 år

Effekten og sikkerheden ved Dysport til behandling af spasticitet i øvre ekstremiteter hos børn blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie, hvor doser på 8 E/kg og 16 E/kg i den udvalgte studerede øvre ekstremitet blev sammenlignet med en lavdosis-kontrolgruppe på 2 E/kg. I alt 210 botulinumtoksin-naive eller ikke-naive patienter med spasticitet i øvre ekstremiteter som følge af cerebral parese (Modified Ashworth Scale (MAS) score ≥2 i den primære målrettede muskelgruppe (PTMG)) blev randomiseret og behandlet i studiet.

Efter den initiale behandling kunne op til 3 yderligere behandlinger af Dysport administreres ved planlagte doser på enten 8 E/kg eller 16 E/kg, selvom investigatoren kunne vælge at øge eller nedsætte dosen (men ikke overskride 16 E/kg).

Den totale dosis af Dysport blev injiceret intramuskulært i de berørte muskler i øvre ekstremiteter, som inkluderede PTMG af enten albue- eller håndledsfleksorer samt andre øvre ekstremiteters muskler ifølge sygdomspræsentationen. Det var ikke tilladt at indgive mere end 0,5 ml pr. injektionssted. Imidlertid var det tilladt at anvende mere end ét injektionssted pr. muskel.

En elektrisk stimulering (ES) og/eller ultralyd blev brugt til at målrette injektionen i musklen.

Den primære effektivitetsvariabel var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i MAS i PTMG i uge 6. Sekundære effektvariabler var den gennemsnitlige Physicians Global Assessment (PGA)-score og gennemsnitlige Goal Attainment Scale (GAS)-score i uge 6.

**MAS-ændring fra *baseline* i uge 6 og uge 16,
PGA og GAS i uge 6 og uge 16 - Behandlingscyklus 1 (mITT)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Dysport 2 E/kg****(N=69)** | **Dysport 8 E/kg****(N=69)** | **Dysport 16 E/kg****(N=70)** |
| LS middelændring fra *baseline* i PTMG MAS-score |  |  |  |
|  Uge 6 | -1,6 | -2,0 \* | -2,3\*\*\* |
|  Uge 16 | -0,9 | -1,2\* | -1,5\*\* |
| LS middelændring fra *baseline* i håndledsfleksor MAS-score |  |  |  |
|  Uge 6 | -1,4 | -1,6 | -1,7\* |
|  Uge 16 | -0,9 | -0,9 | -1,1 |
| LS middelændring fra *baseline* i albuefleksor MAS-score |  |  |  |
|  Uge 6 | -1,1 | -1,7\*\* | -1,9\*\*\* |
|  Uge 16 | -0,6 | -0,9\* | -1,1\*\*\* |
| LS middelændring fra *baseline* i fingerfleksor MAS-score |  |  |  |
|  Uge 6 | -0,6 | -1,5\*\* | -1,4\* |
|  Uge 16 | -0,8 | -1,1 | -1,4\* |
| LS middel PGA-score |  |  |  |
|  Uge 6 | 1,8 | 2,0 | 2,0 |
|  Uge 16 | 1,8 | 1,7 | 1,9 |
| LS middel total GAS-score [a] |  |  |  |
|  Uge 6 | 52,1 | 52,6 | 52,6 |
|  Uge 16 | 55,1 | 54,2 | 55,7 |
| LS=mindste kvadrat (least square)PTMG: albuefleksorer eller håndledsfleksorerFor MAS- og PGA-score er LS middel baseret på tilbagetransformeret værdi og p-værdi baseret på rangeret ANCOVA/ANOVA-analyse.\* p≤ 0,05; \*\*p≤ 0,001; \*\*\* p≤ 0,0001; sammenlignet med 2 E/kg dosis-gruppen[a] De fire mest almindeligt udvalgte primære mål var at Få fat i, Gribe og slippe, Brug af ekstremiteter som en hjælpende hånd for at stabilisere og Involvere berørte arm mere i daglige aktiviteter. |

Der blev observeret en forbedring i PTMG-spasticitet, som blev vurderet på Tardieu-skalaen. I PTMG albuefleksorer var catch-vinklen (Xv3) statistisk signifikant forbedret sammenlignet med Dysport 2 E/kg i uge 6 i både 8 og 16 E/kg behandlingsgrupperne og også i uge 16 for Dysport 16 E/kg-gruppen. Derudover blev der observeret et statistisk signifikant fald fra *baseline* i spasticitetsklasse (Y) i uge 6 og 16 for Dysport 16 E/kg-gruppen sammenlignet med Dysport 2 E/kg. I PTMG håndledsfleksorer observeredes statistisk signifikante forbedringer fra *baseline* i Xv3 og Y i Dysport 16 E/kg-gruppen sammenlignet med Dysport 2 E/kg-gruppen i uge 6, men ikke for 8 E/kg-gruppen.

Forældre udfyldte det betingelsesspecifikke Module for Cerebral Palsy for Paediatric Quality of Life-skema. I uge 16 var der en statistisk signifikant forbedring fra *baseline* i træthed (p = 0,0251) i Dysport 8 E/kg-gruppen og i bevægelse og balance (p = 0,0253) i 16 E/kg-gruppen sammenlignet med Dysport 2 E/kg-gruppen. Der blev ikke observeret andre statistisk signifikante forbedringer i de andre underskalaer.

Urininkontinens på grund af neurogen detrusoroveraktivitet

To randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, pivotale kliniske multicenterstudier blev udført hos patienter med urininkontinens på grund af neurogen detrusoroveraktivitet. Alle patienter brugte allerede kateterisering til regelmæssigt at tømme deres urinblære og var utilstrækkeligt behandlet med oral behandling; patienterne var botulinumtoksin-naive eller ikke-naive for tidligere intradetrusor-behandling. På tværs af begge studier blev i alt 485 patienter med rygmarvsskade (N=341) eller patienter med multipel sklerose (N=144) randomiseret til at modtage enten Dysport 600 E (N=162), Dysport 800 E (N=161) eller placebo (N=162). Behandlingen blev administreret cystoskopisk som 30 jævnt fordelte intradetrusor-injektioner, hvorved trigonum blev undgået. Profylaktisk antibiotika blev påbegyndt mindst 3 dage før Dysport-administration og fortsatte i mindst 3 dage efter Dysport-administration. Efter den initiale behandling kunne patienterne modtage yderligere behandlinger med Dysport 600 E eller Dysport 800 E efter opfyldelse af kriterier for genbehandling.

Det primære endemål for virkning var ændringen fra *baseline* indtil uge 6 i ugentlige urininkontinensepisoder. Sekundære endemål inkluderede andelen af patienter ved uge 6 uden nogen urininkontinensepisoder (100 % reduktion), ændring fra *baseline* indtil uge 6 i volumen pr. vandladning, en række urodynamiske (fyldende cystometri) parametre, patientrapporteret inkontinens-spørgeskema angående livskvalitet (I-QOL; inkluderer undgåelsesbegrænsende adfærd, psykosocial påvirkning og social forlegenhed) og globalt indtryk af behandlingsrespons.

Resultater fra de samlede pivotale studier er præsenteret i nedenstående tabel:

**Primære og sekundære endemål i de samlede pivotale studier (randomiseret population)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Placebo(N=162) | Dysport 600 E(N=162) | Dysport 800 E(N=161) |
| **Ugentlige urininkontinensepisoder** |  |  |  |
| **Uge 2** |  |  |  |
|  LS middelændring (SE) | -11,3 (1,4) | -19,9 (1,4) | -21,9 (1,4) |
|  Forskel fra placebo (95% CI) |  | -8,6 (-12,2, -4,9) | -10,6 (-14,3, -7,0) |
|  p-værdi |  | <0,0001 | <0,0001 |
| **Uge 6** |  |  |  |
|  LS middelændring (SE) | -12,7 (1,4) | -22,7 (1,3) | -23,6 (1,3) |
|  Forskel fra placebo (95% CI) |  | -10,0 (-13,5, -6,5) | -10,9 (-14,4, -7,4) |
|  p-værdi |  | <0,0001 | <0,0001 |
| **Uge 12** |  |  |  |
|  LS middelændring (SE) | -9,2 (1,5) | -20,4 (1,5) | -22,8 (1,5) |
|  Forskel fra placebo (95% CI) |  | -11,3 (-15,2, -7,3) | -13,6 (-17,6, -9,7) |
|  p-værdi |  | <0,0001 | <0,0001 |
| **Ingen urininkontinensepisoder, Uge 6[a]** |  |  |  |
|  Andel af forsøgspersoner | 2,9 % | 36,1% | 28,8 % |
|  Odds ratio vs. placebo (95% CI) |  | 18,9 (6,9, 51,9) | 15,5 (5,6, 42,9) |
|  p-værdi |  | <0,0001 | <0,0001 |
| **Maksimal cystometrisk kapacitet (ml), Uge 6 [b]** |  |  |  |
|  LS middelændring (SE) | -4,0 (13,9) | 164,6 (13,6) | 175,8 (13,7) |
|  Forskel fra placebo (95% CI) |  | 168,5 (132,4, 204,7) | 179,8 (143,5, 216,1) |
|  p-værdi |  | <0,0001 | <0,0001 |
| **Ingen ufrivillig detrusor-kontraktion, Uge 6 [b]** |  |  |  |
|  Andel af forsøgspersoner | 6,6 % | 44,0 % | 55,0 % |
|  Odds ratio vs. placebo (95% CI) |  | 11,9 (5,3, 26,6) | 18,6 (8,3, 41,7) |
|  p-værdi |  | <0,0001 | <0,0001 |
| **Volumen ved den første ufrivil-lige detrusor-kontraktion (ml), Uge 6 [b]** |  |  |  |
|  LS middelændring (SE) | 12,3 (14,7) | 166,4 (14,4) | 191,2 (14,6) |
|  Forskel fra placebo (95% CI) |  | 154,1 (116,0, 192,1) | 178,9 (140,4, 217,5) |
|  p-værdi |  | <0,0001 | <0,0001 |
| **Maksimalt detrusorpres ved lagring (cmH2O), uge 6 [b]** LS middelændring (SE) | -4,9 (2,3) | -33,1 (2,2) | -35,4 (2,2) |
|  Forskel fra placebo (95% CI) |  | -28,2 (-34,0, -22,3) | -30,4 (-36,3, -24,5) |
|  p-værdi |  | <0,0001 | <0,0001 |
| **I-QOL total score [c], Uge 6** |  |  |  |
|  LS middelændring (SE) | 7,1 (1,8) | 22,1 (1,8) | 22,2 (1,7) |
|  Forskel fra placebo (95% CI) |  | 15,0 (10,4, 19,6) | 15,1 (10,5, 19,7) |
|  p-værdi |  | <0,0001 | <0,0001 |
| I-QOL = inkontinens, spørgeskema ang. livskvalitet; LS = mindste kvadrat; SE = standarderror[a] Andelen af patienter, der opnåede mindst 75 % reduktion fra *baseline* ved uge 6 i inkontinensepisoder, var 62,5 % og 57,6 % i henholdsvis Dysport 600 E- og 800 E-grupperne sammenlignet med 15,0 % i placebogruppen. De tilsvarende andele, der opnåede en reduktion på mindst 50 %, var 73,6 % og 67,6 % *versus* 34,3 %.[b] Baseret på urodynamisk population (N=447) som studiespecifik urodynamik ikke udført på alle patienter: N=148 (placebo), N=153 (Dysport 600 E), N=146 (Dysport 800 E).[c] I-QOL totalscore-skalaen går fra 0 (maksimalt problem) til 100 (intet problem overhovedet). Den rapporterede minimalt vigtige forskel for I-QOL totalscore, den neurogene detrusoroveraktivitets-population, er 11 point. Signifikante forbedringer sammenlignet med placebo blev også observeret for hver individuel domænescore (undgåelsesbegrænsende adfærd, psykosocial påvirkning og social forlegenhed).  |

Signifikante forbedringer i forhold til placebo i ændring fra *baseline* blev også observeret i de to Dysport-grupper for volumen pr. vandladning og den urodynamiske parameter for detrusor-compliance. Ud over den inkontinensspecifikke sundhedsrelaterede livskvalitet målt ved I-QOL viste patientens globale indtryk af behandlingsrespons, målt ved 7-punkts vurderingsskalaen (fra ”meget bedre” til ”meget værre”) et signifikant bedre respons efter Dysport-behandling sammenlignet med placebo.

For alle endemål for virkning oplevede patienterne et konsistent respons med Dysport-genbehandling; der var 426, 217 og 76 forsøgspersoner, der modtog mindst 1, 2 eller 3 behandlinger med Dysport. Det gennemsnitlige fald i ugentlige urininkontinensepisoder ved uge 6 på tværs af Dysport-cyklusserne var -21,2 til -22,3 for Dysport 600 E og -21,3 til -23,7 for Dysport 800 E.

Mediantiden til genbehandling var 39 til 47 uger efter at have modtaget den indledende Dysport-behandling, selvom mere end 40 % af forsøgspersonerne ikke blev behandlet igen efter 48 uger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Undersøgelser, hvori man har anvendt I125 mærket toksin har vist, at receptorbindingen er specifik.

Dosisresponsundersøgelser hos aber har vist, at der ved lave doser ses en forsinkelse på 2-3 dage med peak-effekt på 5-6 dage efter injektion.

Virkningsvarigheden målt som ændringer i øjets trimning samt muskulær paralyse varierer mellem 2 uger og 8 måneder. Dette mønster ses også hos mennesket og tilskrives bindingen af toksinet, transporten over nervemembranen og ændringerne ved den neuromuskulære overledning.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Intramuskulær administration (tværstribede muskler)

I et kronisk toksicitetsforsøg med rotter, som fik op til 12 enheder/dyr, var der ingen tegn på systemisk toksicitet. Reproduktionstoksiske forsøg hos drægtige rotter og kaniner, som fik *Clostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks ved daglig intramuskulær injektion med doser på 79 enheder/kg og 42 enheder/kg til henholdsvis rotter og kaniner, medførte ikke toksicitet for embryoet/fostret. Hos begge dyrearter blev der set alvorlig maternel toksicitet forbundet med implantationskader ved højere doser. *Clostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks viste ingen teratogen aktivitet hos hverken rotter eller kaniner, og der blev ikke observeret nogen virkninger i det præ- og postnatale forsøg på F1 generationen hos rotter. Sekundært til muskelparalyser ved høje doser var fertiliteten hos både hanner og hunner nedsat på grund af reduceret parring.

I et juvenilt toksicitetsstudie viste rotter ingen bivirkninger på postnatal vækst (herunder skeletevaluering), reproduktiv, neurologisk og neuro-adfærdsmæssig udvikling. NOAEL-værdierne var 33 E/kg (samlet dosis), svarende til den maksimalt administrerede dosis til børn (1.000 E eller 30 E/kg).

De toksikologiske virkninger set i reproduktions-, juvenile og kronisk toksicitetspræ-kliniske forsøg var begrænset til ændringer på injektionsmuskler relateret til virkningsmekanismen for *Clostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks.

Der var ingen okular irritation efter administration af *Clostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin kompleks i kaninøjne.

Intradetrusor administration

I enkeltdosis-toksicitetsstudier hos rotter og aber blev der ikke fundet *Clostridium botulinum* toksin type A-relaterede fund i urinblæren ved nogen af de testede doser. Ved doser over NOAEL på 67 E/kg hos rotter og 40 E/kg hos aber blev der rapporteret vægttab, nedsat aktivitet og tegn på åndedrætsbesvær hos begge arter. Disse tegn indikerer systemisk toksicitet, som også blev observeret i ikke-kliniske undersøgelser udført for at evaluere sikkerheden af *Clostridium botulinum* toksin type A i tværstribede muskler.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Humant albumin

 Lactosemonohydrat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ingen kendte.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter åbning

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 2 °C-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre rekonstitution er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses eller udsættes for frost.

Færdig opløsning

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses eller udsættes for frost.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

3 ml farveløst type 1 hætteglas, forseglet med en gummiprop og en aluminiumshætte.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dysport 300 enheder leveres som et hvidt pulver i et klart hætteglas.

Pulveret skal rekonstitueres med en ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning før brug.

Hvert hætteglas indeholder 300 enheder af toksin-hæmagglutinin komplekset.

Den synlige midterdel af gummiproppen bør renses med sprit umiddelbart inden perforering.

Anvend en steril 23 eller 25 gauge kanyle til at sprøjte den relevante mængde ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning ind i hætteglasset (se pkt. 4.2). Bland forsigtigt, til indholdet af tørstof er opløst. Opløsningen skal nu være klar, farveløs og fri for partikler.

**Instruktioner til fortynding for urininkontinens på grund af neurogen detrusoroveraktivitet**

Det overordnede resultat efter tilberedning er at få de nødvendige 15 ml rekonstitueret Dysport til injektion ligeligt fordelt mellem to 10 ml sprøjter, hvor hver sprøjte indeholder 7,5 ml rekonstitueret Dysport med samme koncentration. Efter rekonstituering i sprøjten skal lægemidlet anvendes med det samme.

Fortyndingsinstruktioner for 300 E-hætteglas

* **For en dosis på 600 E:** Rekonstituer to 300 E-hætteglas hver med 1,5 ml ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning. Træk 1,5 ml fra det første hætteglas ind i den første 10 ml sprøjte, og træk 1,5 ml fra det andet hætteglas ind i den anden 10 ml sprøjte. Fuldfør rekonstitutionen ved at tilsætte 6,0 ml ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning i begge sprøjter, og bland forsigtigt.
Dette vil resultere i to 10 ml sprøjter, der hver indeholder 7,5 ml, hvilket giver i alt 600 E rekonstitueret Dysport.
* **For en dosis på 800 E:** Rekonstituer tre 300 E-hætteglas hver med 1,5 ml ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning. Træk 1,5 ml fra det første hætteglas og træk 0,5 ml fra det andet hætteglas ind i den første 10 ml sprøjte. Træk 0,5 ml fra det andet hætteglas og 1,5 ml fra det tredje hætteglas ind i den anden 10 ml sprøjte. Fuldfør rekonstitutionen ved at tilsætte 5,5 ml ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning i begge sprøjter, og bland forsigtigt.
Dette vil resultere i to 10 ml sprøjter, der hver indeholder 7,5 ml, hvilket giver i alt 800 E rekonstitueret Dysport.

Fortyndingsinstruktioner for en kombination af 500 E- og 300 E-hætteglas (kun gældende for dosis på 800 E)

* **For en dosis på 800 E:** Rekonstituer 500 E-hætteglasset med 2,5 ml ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning og 300 E‑hætteglasset med 1,5 ml ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning. Træk 2 ml fra 500 E-hætteglasset ind i den første 10 ml sprøjte. Træk de resterende 0,5 ml fra 500 E-hætteglasset og alle 1,5 ml fra 300 E-hætteglasset i den anden 10 ml sprøjte. Fuldfør rekonstitutionen ved at tilsætte 5,5 ml ukonserveret natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning i begge sprøjter og bland forsigtigt.
Dette vil resultere i to 10 ml sprøjter, der hver indeholder 7,5 ml, hvilket giver i alt 800 E rekonstitueret Dysport.

**Bortskaffelse**

Overskydende opløsning i kanyle, sprøjte og hætteglas skal inaktiveres med 1 % hypochloritopløsning inden bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Botulinumtoksin er meget følsom overfor varme og visse kemiske produkter.

Spild af det frysetørrede produkt skal tørres op:

* enten ved anvendelse af et absorberende materiale, der er imprægneret med en opløsning af natriumhypochlorit (blegemiddel), når det drejer sig om det frysetørrede pulver (pulver til injektionsvæske).
* eller med et tørt, absorberende materiale, når det drejer sig om den brugsfærdige opløsning (det rekonstituerede produkt).

De kontaminerede overflader skal rengøres med et absorberende materiale, der skal være imprægneret med en opløsning af natriumhypochlorit (blegemiddel), og skal derefter tørres.

Hvis et hætteglas går i stykker, så fortsæt som beskrevet ovenfor. Saml forsigtigt glasskårene, tør produktet op og undgå at skære huden.

Hvis produktet kommer i kontakt med huden, så vask af med en opløsning af natriumhypochlorit (blegemiddel) og skyl med rigelig vand.

Hvis produktet kommer i kontakt med øjnene, så skyl med rigelig vand eller med specielt øjenbadevand.

I tilfælde af at brugeren kommer til skade (har skåret sig eller injiceret sig selv), så fortsæt som beskrevet ovenfor og træf de relevante lægelige foranstaltninger afhængig af den injicerede dosis.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 69730

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. juni 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 -