1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dysport 500 U, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

500 U de *Clostridium botulinum* type A, complexe toxine-hémagglutinine par flacon.

1 ng correspond à 40 unités.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Blépharospasmes chez l'adulte
- Spasmes hémifaciaux chez l'adulte
- Torticolis spasmodique chez l'adulte
- Déformation dynamique du pied en équin induite par la spasticité chez les patients âgés de 2 ans et plus, présentant une infirmité motrice cérébrale
- Traitement symptomatique de la spasticité focale des membres supérieurs chez les patients pédiatriques âgés de deux ans et plus, présentant une infirmité motrice cérébrale
- Traitement symptomatique de la spasticité focale des membres supérieurs chez l'adulte
- Traitement symptomatique de la spasticité focale de l'articulation de la cheville chez l'adulte
- Hyperhidrose axillaire
- Incontinence urinaire chez l'adulte ayant une hyperactivité neurogène du détrusor résultant d'une lésion de la moelle épinière (traumatique ou non traumatique) ou de la sclérose en plaques, qui réalise régulièrement un sondage vésicale stérile intermittent ('c*lean intermittent catheterisation*', *CIC*).

Remarque:
Avant de commencer le traitement par Dysport, le patient doit être informé de l'existence d'autres options thérapeutiques (médicamenteuses, chirurgicales) et du fait que tous les patients ne répondent pas au traitement par Dysport. Il se peut que certains patients ne constatent qu'un soulagement partiel des symptômes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les unités sont spécifiques pour un produit et ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits de toxine botulique.

Dysport ne peut être administré que par des médecins correctement formés dans ce domaine.

Nettoyer à l'alcool la partie centrale du bouchon en caoutchouc du flacon avant de le percer. Il faut utiliser une aiguille stérile de 23 ou 25 Gauge.

Sauf pour l'indication d'incontinence urinaire résultant d'une hyperactivité neurogène du détrusor (pour laquelle des instructions spécifiques suivent par après), les instructions de reconstitution pour l'obtention des concentrations spécifiques à chaque indication sont les suivantes:

Posologie obtenue (U/ par ml)	Diluant* par flacon de 500 U
500 U	1 ml
200 U	2,5 ml
100 U	5 ml

**solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml) sans conservateur*

Pour le traitement de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale, la posologie étant calculée en unités par kg de poids corporel, une dilution supplémentaire peut s'avérer nécessaire pour obtenir le volume d'injection final.

Instructions de dilution pour l'incontinence urinaire résultant d'une hyperactivité neurogène du détrusor :
Le résultat global après la préparation est de répartir de manière égale le volume requis de 15 ml de solution injectable reconstituée de Dysport dans deux seringues de 10 ml : chaque seringue contenant 7,5 ml de solution reconstituée de Dysport à la même concentration.

Après la reconstitution dans la seringue, le produit doit être immédiatement utilisé.

- Pour la dose de 600 U :

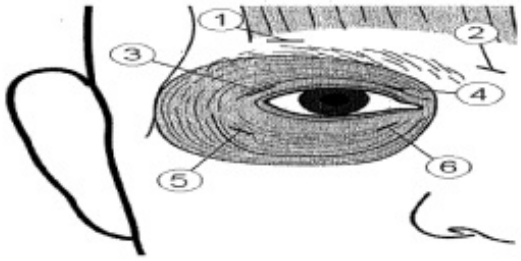
Reconstituer deux flacons de 500 U, chacun avec 2,5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml) sans conservateur.
Dans la première seringue de 10 ml, prélever 1,5 ml du premier flacon et dans la seconde seringue de 10 ml, prélever 1,5 ml du second flacon.
Terminer la reconstitution en ajoutant 6 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml) sans conservateur dans les deux seringues et mélanger doucement.
On obtient ainsi deux seringues de 10 ml, contenant chacune 7,5 ml et fournissant un total de 600 U de solution reconstituée de Dysport.

- Pour la dose de 800 U :

Reconstituer deux flacons de 500 U, chacun avec 2,5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml) sans conservateur.
Dans la première seringue de 10 ml, prélever 2 ml du premier flacon et dans la seconde seringue de 10 ml, prélever 2 ml du second flacon.
Terminer la reconstitution en ajoutant 5,5 ml solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml) sans conservateur dans les deux seringues et mélanger doucement.
On obtient ainsi deux seringues de 10 ml, contenant chacune 7,5 ml et fournissant un total de 800 U de solution reconstituée de Dysport.

Blépharospasmes et spasmes hémifaciaux
Posologie
Dans une étude clinique visant à déterminer la dose de Dysport dans le traitement du blépharospasme essentiel bénin, une dose de 40 unités par œil s'est montrée très efficace. Une dose de 80 unités par œil a prolongé l'effet. Mais, l'incidence des effets indésirables locaux, en particulier le ptosis, était liée à la dose. Dans le traitement des blépharospasmes et des spasmes hémifaciaux, la dose maximale ne peut dépasser la dose totale de 120 unités par œil.

Injecter une dose de 10 unités (0,05 ml) dans la partie médiane et une dose de 10 unités (0,05 ml) dans la partie latérale de la jonction entre les zones préseptales et orbitales des muscles orbiculaires supérieurs (3 et 4) et inférieurs (5 et 6) de chaque œil.
Afin de réduire le risque de ptose, il convient d'éviter les injections à proximité du muscle élévateur de la paupière supérieure.



Lors des injections dans la paupière supérieure, l'aiguille doit être détournée du centre pour éviter le muscle releveur de la paupière. Vous trouverez en annexe un schéma montrant comment placer ces injections. On peut s'attendre à l'amélioration des symptômes dans les 2 à 4 jours qui suivent l'injection, avec un effet maximal dans les 2 semaines.

Pour éviter la réapparition des symptômes, les injections sont répétées toutes les 12 semaines ou quand c'est utile, au cas par cas, toutefois sans dépasser la fréquence de 12 semaines.
Dans ces injections de rappel, si l'on considère la réponse au traitement initial insuffisante, la dose peut être augmentée à 60 unités par œil : 10 unités (0,05 ml) médialement et 20 unités (0,1 ml) latéralement, 80 unités : 20 unités (0,1 ml) médialement et 20 unités (0,1 ml) latéralement ou jusqu'à 120 unités : 20 unités (0,1 ml) médialement et 40 unités (0,2 ml) latéralement, au-dessus et en dessous de chaque œil, comme décrit précédemment. Des injections peuvent également être faites à d'autres endroits dans le muscle frontal, au-dessus des sourcils (1 et 2), si des spasmes y interfèrent avec la vision.

En cas de spasmes unilatéraux, le traitement doit se limiter à l'œil atteint. Les patients présentant des spasmes hémifaciaux doivent être traités de la même façon que les patients présentant des blépharospasmes unilatéraux. Les doses recommandées conviennent à l'adulte de tout âge ainsi qu'à la personne âgée.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Dysport n'ont pas été démontrées dans le traitement des blépharospasmes et des spasmes hémifaciaux chez les enfants.

Mode d'administration
Pour le traitement des blépharospasmes et des spasmes hémifaciaux, reconstituer Dysport à l'aide de 2,5 ml de chlorure de sodium à 0,9% pour obtenir une solution contenant 200 unités par ml.
Dysport est administré à l'aide d'une injection sous-cutanée, dans la partie médiane et dans la partie latérale de la jonction entre les zones préseptales et orbitales des muscles orbiculaires supérieurs et inférieurs de chaque œil.

Torticolis spasmodique
Posologie
Les doses recommandées pour un torticolis conviennent à l'adulte de tout âge, à condition que l'adulte ait un poids corporel normal et que sa masse musculaire au niveau de la nuque ne soit pas manifestement faible. Une dose plus faible peut être indiquée chez un patient présentant un sous-poids évident ou chez la personne âgée pouvant présenter une diminution de la masse musculaire.
La dose recommandée pour le traitement du torticolis spasmodique est de 500 unités par patient. Cette quantité doit être administrée au niveau des deux ou trois muscles les plus actifs de la nuque. Les injections sont généralement administrées au niveau du sterno-cléido-mastoïdien, du splénius capitis et du trapèze.
Pour les torticolis rotatoires : les 500 unités seront réparties comme suit : 350 unités dans le splénius capitis homolatéral par rapport à la direction de la rotation du menton/de la tête et 150 unités dans le sterno-cléido-mastoïdien controlatéral par rapport à la rotation.
Pour les latérocolis : les 500 unités seront réparties comme suit : 350 unités dans le splénius capitis homolatéral et 150 unités dans le sterno-cléido-mastoïdien homolatéral. En cas de relèvement de l'épaule, un traitement du trapèze et de l'angulaire de l'omoplate homolatéraux peut également s'avérer nécessaire, en fonction de l'hypertrophie visible du muscle ou des résultats électromyographiques. S'il s'avère nécessaire d'injecter 3 muscles, répartir les 500 unités comme suit : 300 unités dans le splénius capitis, 100 unités dans le sterno-cléido-mastoïdien et 100 unités dans le troisième muscle.

Pour les rétrocolis : les 500 unités seront réparties comme suit : 250 unités dans chaque splénius capitis. Des injections de façon bilatérale dans les splénius peuvent augmenter le risque de diminution de la force des muscles du cou.
Les autres formes de torticolis dépendent essentiellement de la connaissance du spécialiste et de l'EMG pour identifier et traiter les muscles les plus actifs.

L'EMG doit être utilisé de façon diagnostique dans toute forme de torticolis complexe, en cas de réévaluation après un échec des injections dans des cas non complexes et pour accompagner des injections dans des muscles profonds ou chez des patients en surpoids et dont des muscles du cou sont difficilement palpables.

Pour les injections suivantes, les doses peuvent être ajustées en fonction de l'effet clinique et des effets secondaires observés. Des doses comprises entre 250 et 1000 unités sont recommandées ; des doses plus élevées peuvent s'accompagner d'une augmentation des effets indésirables, principalement la dysphagie. La dose maximale administrée ne peut dépasser 1000 unités.
L'amélioration des symptômes du torticolis apparaît normalement en l'espace d'une semaine. Les injections peuvent être répétées toutes les 16 semaines environ ou selon les besoins afin de maintenir une réponse, mais pas plus fréquemment que toutes les 12 semaines.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Dysport n'ont pas été démontrées dans cette indication chez les enfants.

Mode d'administration
Dans le traitement du torticolis spasmodique, Dysport est reconstitué avec 1 ml de chlorure de sodium (0,9%) solution pour injection pour obtenir une solution contenant 500 unités par ml. En cas de traitement d'un torticolis spasmodique, Dysport doit être administré par voie intramusculaire, selon le mode d'administration indiqué ci-dessus.

Spasticité focale chez les enfants âgés de deux ans et plus
La déformation dynamique du pied en équin induite par la spasticité focale chez les patients présentant une infirmité motrice cérébrale
Posologie
Au cours du traitement initial et de la poursuite du traitement, la posologie doit être adaptée de manière individuelle et en fonction de la taille, du nombre et de la localisation des muscles atteints, de la gravité de la spasticité, de la présence d'une faiblesse musculaire locale, de la réponse du patient au traitement antérieur et/ou de ses antécédents d'effets indésirables probablement induits par des toxines botuliques.

La dose totale maximale de Dysport administrée par traitement ne peut pas dépasser 15 unités/kg pour les injections unilatérales au niveau des membres inférieurs, ou 30 unités/kg pour les injections bilatérales. De plus, la dose totale de Dysport par traitement ne peut pas dépasser 1 000 unités ou 30 unités/kg, selon la valeur la plus faible des deux. La dose totale administrée doit être répartie entre les différents muscles spastiques atteints du/des membre(s) inférieur(s). Si possible, la dose doit être répartie entre plusieurs sites d'injection dans un même muscle. La dose administrée par site d'injection ne peut pas dépasser 0,5 ml de Dysport. Voir tableau ci-dessous pour la posologie recommandée.

Muscle	Intervalle des doses recommandées par muscle par jambe (U/kg de poids corporel)	Nombre de sites d'injection par muscle
Distal		
Muscles jumeaux	5 à 15 U/kg	Maximum 4
Muscle soléaire	4 à 6 U/kg	Maximum 2
Muscle jambier postérieur	3 à 5 U/kg	Maximum 2
Dose totale	Maximum 15 U/kg/jambe	

Même si la palpation permet de déterminer la localisation précise des sites d'injection, il est recommandé d'utiliser une technique complémentaire au cours de l'injection, notamment l'électromyographie, la stimulation électrique ou l'échoscopie.

Le traitement par Dysport doit être répété lorsque l'effet de l'injection précédente se dissipe, mais en respectant des intervalles d'au moins 12 semaines entre les traitements. Au cours des études cliniques, la plupart des patients nécessitaient un nouveau traitement toutes les 16 à 22 semaines. Chez certains patients, la réponse se maintenait plus longtemps et persistait jusqu'à 28 semaines. La sévérité et le type de spasticité musculaire au moment de la réinjection peuvent nécessiter des adaptations au niveau de la posologie de Dysport et des muscles à injecter.

Spasticité focale des membres supérieurs chez les patients pédiatriques présentant une infirmité motrice cérébrale
Posologie
Au cours des séances de traitement initiale et ultérieures, la posologie doit être adaptée de manière individuelle, en fonction de la taille, du nombre et de la localisation des muscles concernés, de la sévérité de la spasticité, de la présence d'une faiblesse musculaire locale, de la réponse du patient au traitement antérieur et/ou de ses antécédents d'effets indésirables liés à l'utilisation de toxines botuliques.

En cas d'injection unilatérale, la dose maximale de Dysport administrée par séance de traitement ne doit pas dépasser 16 U/kg ou 640 U, selon la valeur la plus faible. En cas d'injection bilatérale, la dose maximale de Dysport administrée par séance de traitement ne doit pas dépasser 21 U/kg ou 840 U, selon la valeur la plus faible.
La dose totale administrée doit être répartie entre les différents muscles spastiques atteints du/des membre(s) supérieur(s). La dose administrée par site d'injection ne doit pas dépasser 0,5 ml de Dysport. Voir tableau ci-dessous pour la posologie recommandée :

Posologie de Dysport par muscle chez les patients pédiatriques présentant une spasticité des membres supérieurs

Muscle	**Intervalle des doses recommandées par muscle par membre supérieur (U/kg de poids corporel)**	**Nombre de sites d'injection par muscle**
Brachial	3 à 6 U/kg	Maximum 2
Brachioradial	1,5 à 3 U/kg	1
Biceps brachial	3 à 6 U/kg	Maximum 2
Rond pronateur	1 à 2 U/kg	1
Carré pronateur	0,5 à 1 U/kg	1
Fléchisseur radial du carpe	2 à 4 U/kg	Maximum 2
Fléchisseur ulnaire du carpe	1,5 à 3 U/kg	1
Fléchisseur profond des doigts de la main	1 à 2 U/kg	1
Fléchisseur superficiel des doigts de la main	1,5 à 3 U/kg	Maximum 4
Court fléchisseur du pouce/opposant du pouce	0,5 à 1 U/kg	1
Adducteur du pouce	0,5 à 1 U/kg	1
Dose totale	**Maximum 16 U/kg par membre supérieur (et sans dépasser 21 U/kg en cas d'injection dans les deux membres supérieurs)**	

Même si la localisation exacte des sites d'injection peut être déterminée par la palpation, l'utilisation d'une technique de guidage pour l'injection, p. ex. électromyographie, stimulation électrique ou échographie, est recommandée pour viser avec précision les sites d'injection.

Le traitement par Dysport doit être répété si l'effet de l'injection précédente s'est réduit, mais en respectant un délai d'au moins 16 semaines après l'injection précédente. Au cours des études cliniques, le traitement a été répété dans les 16 à 28 semaines chez la plupart des patients ; chez certains patients, la durée de la réponse a néanmoins été plus longue, c.-à-d. d'au moins 34 semaines. Le degré et la localisation de la spasticité musculaire au moment de la nouvelle injection peuvent nécessiter une modification de la dose de Dysport et des muscles à injecter.

Spasticité focale associée à une déformation dynamique du pied et à une spasticité des membres supérieurs chez les patients pédiatriques présentant une infirmité motrice cérébrale

Posologie

Pour le traitement combiné de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez les enfants âgés de 2 ans et plus, voir la rubrique posologie pour l'indication individuelle, c.-à-d. traitement de la spasticité focale des membres supérieurs ou de la déformation dynamique du pied chez les patients pédiatriques présentant une infirmité motrice cérébrale. La dose de Dysport à injecter en cas de traitement concomitant ne doit pas dépasser une dose totale par séance de traitement de 30 U/kg ou 1000 U, selon la valeur la plus faible.

La répétition du traitement combiné des membres supérieurs et inférieurs doit être envisagée si l'effet de l'injection précédente s'est réduit, mais en respectant un délai de 12 à 16 semaines après la séance de traitement précédente. Le moment optimal de la répétition du traitement doit être déterminé en fonction de l'évolution individuelle du patient et de sa réponse au traitement.

Mode d'administration

Au cours du traitement de la spasticité focale associée à une déformation dynamique du pied ou à une spasticité des membres supérieurs chez des enfants présentant une infirmité motrice cérébrale, ou en cas d'association des deux composantes de l'affection, Dysport est reconstitué avec une solution injectable de chlorure de sodium B.P. (0,9% p/v) (voir également rubrique 6.6) et est administré par injection intramusculaire de la manière décrite ci-dessus.

Traitement symptomatique de la spasticité focale des membres supérieurs chez l'adulte

Posologie

Lors du traitement initial et du traitement ultérieur, la posologie doit être adaptée individuellement, sur base du volume, du nombre et de la localisation des muscles concernés, de la sévérité de la spasticité, de la présence d'une faiblesse musculaire locale, de la réponse du patient au précédent traitement et/ou de ses antécédents d'effets secondaires suspectés lors de l'utilisation de toxines botuliques.

Dans les études cliniques, des doses de 500 U, 1000 U et 1500 U ont été réparties sur les muscles sélectionnés au cours d'une séance de traitement déterminée. Des doses supérieures à 1000 U et pouvant aller jusqu'à 1500 U peuvent être administrées lorsque les muscles de l'épaule sont également injectés. Voir le tableau ci-dessous pour la posologie recommandée.

Muscle	Dose de Dysport recommandée (U)[1]	Nombre de sites d'injection par muscle[2]
Muscle grand palmaire (GP)	100-200 U	1
Muscle cubital antérieur (CA)	100-200 U	1
Muscle fléchisseur commun profond des doigts (FPD)	100-200 U	1
Muscle fléchisseur commun superficiel des doigts(FSD)	150-250 U	1
Muscle long fléchisseur propre du pouce	100-200 U	Pas d'info spécifique
Muscle adducteur du pouce	25-50 U	Pas d'info spécifique
Muscle brachial antérieur	200-400 U	Pas d'info spécifique
Muscle huméro-stylo-radial	100-200 U	Pas d'info spécifique
Muscle biceps brachial(BB)	300-400 U	2
Muscle rond pronateur	100-200 U	Pas d'info spécifique
Muscle triceps brachial (long chef)	150-300 U	1-2
Muscle grand pectoral	150-300 U	1-2
Muscle sous-scapulaire	150-300 U	1-2
Muscle grand dorsal	150-300 U	1-2

[1]La dose initiale doit être réduite s'il existe une raison de supposer que cette dose peut donner lieu à une faiblesse excessive des muscles ciblés, comme chez les patients chez qui les muscles ciblés sont petits, chez qui le biceps brachial ne doit pas être injecté ou chez les patients qui doivent recevoir des injections à de multiples niveaux.
[2] Le nombre d'endroits dépend du volume du muscle où l'injection est pratiquée.

Habituellement, on n'administrera pas plus de 1 ml par endroit d'injection. Des doses supérieures à 1500 U n'ont pas été étudiées pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte.

Bien que la localisation précise des endroits d'injection puisse être déterminée par la palpation, l'utilisation d'une technique auxiliaire pour l'injection, comme l'électromyographie, la stimulation électrique ou l'échoscopie, est recommandée afin d'aider à localiser précisément les endroits d'injection.

Le traitement par Dysport doit être répété si l'effet de la précédente injection est réduit, mais pas plus souvent qu'une fois toutes les 12 semaines. Dans les études cliniques, la plupart des patients ont été à nouveau traités dans les 12 à 16 semaines. Chez certains patients, la réponse a persisté plus longtemps, jusqu'à 20 semaines. La sévérité et la distribution de la spasticité musculaire au moment de la nouvelle injection peuvent nécessiter une modification de la dose de Dysport et des muscles à injecter.
On peut s'attendre à une amélioration clinique endéans une semaine.

Patients âgés (≥ 65 ans)
L'expérience clinique ne montre aucune différence, au plan de la réponse, entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes. En général, les patients âgés doivent être surveillés afin d'évaluer leur tolérance du complexe toxine botulique de type A – hémagglutinine, en raison de la fréquence plus élevée de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux.

Traitement symptomatique de la spasticité focale de l'articulation de la cheville chez l'adulte
(Traitement symptomatique de la spasticité focale des membres inférieurs chez l'adulte)
Posologie
Des doses de 1500 U maximum peuvent être administrées en intramusculaire au cours d'une seule séance de traitement. La posologie précise lors de la séance de traitement initiale et des séances suivantes doit être adaptée individuellement sur base de la taille et du nombre des muscles impliqués ainsi que de la sévérité de la spasticité, en tenant également compte de la présence d'une faiblesse musculaire locale et de la réponse du patient au précédent traitement. Toutefois, la dose totale ne peut pas dépasser 1500 U. D'une manière générale, on n'administrera pas plus de 1 ml en un seul site d'injection.

Muscle	Dose recommandée DYSPORT (U)	Nombre de sites d'injection par muscle
Distal		
Muscle soléaire	300 – 550 U	2 - 4
Gastrocnémien		
Chef médial	100 – 450 U	1 - 3
Chef latéral	100 – 450 U	1 - 3
Jambier postérieur	100 – 250 U	1 - 3
Fléchisseur commun des orteils	50 – 200 U	1 - 2
Court fléchisseur plantaire	50 – 200 U	1 - 2
Long fléchisseur propre du gros orteil	50 – 200 U	1 - 2
Court fléchisseur du gros orteil	50 – 100 U	1 - 2

Le degré et la distribution de la spasticité musculaire au moment de la nouvelle injection peuvent nécessiter une modification de la dose de Dysport et des muscles à injecter.

Bien que la localisation concrète des sites d'injection puisse être déterminée par palpation, l'utilisation de techniques de guidage pour l'injection, par ex. l'électromyographie, l'électrostimulation ou l'échographie, est recommandée pour aider à cibler précisément les sites d'injection.

Le traitement par Dysport sera répété toutes les 12 à 16 semaines ou plus, en fonction de la nécessité, sur base de la réapparition des symptômes cliniques, mais minimum 12 semaines après la précédente injection.

Membres supérieurs et inférieurs
Si un traitement des membres supérieurs et inférieurs est requis au cours de la même séance, la dose de Dysport à injecter dans chaque membre devra être adaptée en fonction des besoins individuels, sans toutefois dépasser une dose totale de 1500 U.

Mode d'administration (membres supérieurs et inférieurs)
Dans le traitement de la spasticité focale affectant les membres supérieurs et inférieurs, Dysport est reconstitué avec 1,0 ml de chlorure de sodium à 0,9%, solution pour injection, afin d'obtenir une solution contenant 500 unités par ml. Dysport doit être injecté par voie intramusculaire dans les muscles indiqués ci-dessus.

Hyperhidrose axillaire
Posologie
La dose initiale recommandée est de 100 unités par creux axillaire (aisselle). Lorsque l'effet escompté n'est pas atteint, on peut administrer jusqu'à 200 unités par aisselle lors des injections suivantes. La dose maximale administrée ne peut pas dépasser 200 unités par aisselle. La zone d'injection doit être préalablement déterminée au moyen du test à l'iode-amidon. Les deux aisselles doivent être lavées et désinfectées à fond. Ensuite, on administre des injections intradermiques en dix endroits différents, chaque endroit recevant 10 unités, donc 100 unités par aisselle. L'effet maximal doit être perceptible 2 semaines après l'injection. Dans la majorité des cas, la dose recommandée assurera un contrôle suffisant de la sécrétion sudorale pendant environ 48 semaines. Le moment pour administrer un traitement ultérieur doit être déterminé sur base individuelle, en fonction du moment où la sécrétion sudorale du patient réapparaît comme avant, mais en veillant à espacer les administrations d'au moins 12 semaines. Il existe des indications d'un effet cumulatif en cas de doses répétées, de sorte que le moment où chaque patient est traité doit être déterminé individuellement.

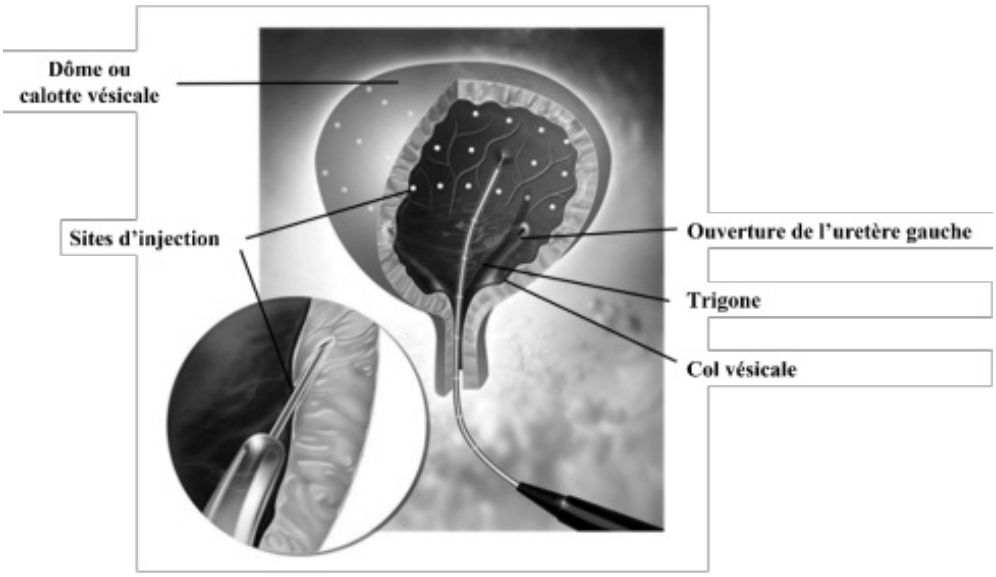
Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Dysport dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire n'ont pas été démontrées chez les enfants.

Mode d'emploi
Dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire, Dysport est reconstitué avec 2,5 ml de chlorure de sodium (0,9%) solution pour injection afin d'obtenir une solution contenant 200 unités par ml. Dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire, Dysport est administré au moyen d'injections intradermiques pratiquées en dix endroits.

Incontinence urinaire résultant d'une hyperactivité neurogène du détrusor :
Posologie
La dose recommandée est de 600 U. En cas de réponse insuffisante ou chez les patients ayant une forme sévère de la maladie (p. ex. en fonction de la sévérité des signes et symptômes, et/ou des paramètres urodynamiques), une dose de 800 U peut être utilisée.

Dysport doit être administré aux patients qui réalisent régulièrement un sondage vésicale stérile intermittent ('clean intermittent catheterisation', CIC).

La dose totale administrée doit être divisée en 30 injections dans le détrusor, réparties de manière uniforme dans le muscle détrusor entier, en évitant le trigone. Dysport s'injecte au moyen d'un cystoscope flexible ou rigide et chaque injection doit être réalisée à une profondeur d'environ 2 mm, en délivrant 0,5 ml à chaque endroit. Pour l'injection finale, il faut injecter environ 0,5 ml de chlorure de sodium 0,9% (9 mg/ml) solution injectable afin de s'assurer que la totalité de la dose est bien administrée.



Une antibiothérapie prophylactique doit être instaurée conformément aux directives et protocoles locaux ou tel qu'utilisé dans les études cliniques (voir rubrique 5.1).

Le traitement par des anticoagulants doit être arrêté au moins 3 jours avant l'administration de Dysport et il ne doit être réinstauré que le lendemain de l'administration. Si cela s'avère médicalement indiqué, des héparines de bas poids moléculaire peuvent être administrées 24 heures avant l'administration de Dysport.

Avant l'injection, un anesthésique local pour l'urètre ou un gel lubrifiant peut être administré pour faciliter l'insertion confortable du cystoscope. Si requis, l'instillation intravésicale d'un anesthésique dilué (avec ou sans sédation) ou une anesthésie générale peut également être pratiquée. Si l'instillation d'un anesthésique local est pratiquée, la solution d'anesthésique local doit être drainée, puis la vessie doit être instillée (rincée) avec chlorure de sodium 0,9% (9 mg/ml) solution injectable et à nouveau drainée avant de poursuivre la procédure d'injection dans le détrusor.

Avant l'injection, la vessie doit être instillée avec une quantité suffisante de chlorure de sodium 0,9% (9 mg/ml) solution injectable pour obtenir une visualisation adéquate pour les injections.

Après l'administration de la totalité des 30 injections dans le détrusor, la chlorure de sodium 0,9% (9 mg/ml) solution injectable utilisée pour la visualisation de la paroi vésicale doit être drainée. Les patients doivent rester en observation pendant au moins les 30 minutes suivant l'injection.

L'apparition de l'effet survient généralement dans les 2 semaines suivant le début du traitement. Le traitement par Dysport doit être répété si l'effet de la précédente injection est réduit, mais pas plus souvent qu'une fois toutes les 12 semaines. Chez les patients traités par Dysport dans les études cliniques (voir rubrique 5.1), le délai médian jusqu'à un retraitement était compris entre 39 et 47 semaines, mais la durée de la réponse peut être plus longue car plus de 40% des patients n'ont reçu aucun retraitement au bout de 48 semaines.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Dysport dans le traitement d'incontinence urinaire résultant d'une hyperactivité neurogène du détrusor chez les enfants (moins de 18 ans) n'ont pas été démontrées.

Mode d'administration
Dysport s'administre au moyen d'injections dans le détrusor, de la manière décrite ci-dessus. Au cours du traitement de l'incontinence urinaire résultant d'une hyperactivité neurogène du détrusor, Dysport est reconstitué avec chlorure de sodium 0,9% (9 mg/ml) solution injectable pour obtenir 15 ml d'une solution contenant 600 ou 800 unités. Pour les instructions de reconstitution du médicament avant l'administration, voir rubrique 4.2.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection des voies urinaires au moment du traitement de l'incontinence urinaire résultant d'une hyperactivité neurogène du détrusor.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des effets indésirables (voir rubrique 4.8) secondaires à la diffusion de la toxine dans des endroits situés en dehors du site d'administration ont été rapportés. Les patients traités par des doses thérapeutiques peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive. Il est possible de limiter le risque d'effets indésirables de ce type en utilisant la plus faible dose efficace et en ne dépassant pas la dose recommandée.

Le médecin traitant doit avoir l'expérience du diagnostic de la maladie et de l'utilisation de la toxine botulique.

Le médecin traitant doit bien connaître l'anatomie neuromusculaire et de l'orbite concernée, ainsi que les éventuelles modifications anatomiques consécutives à une intervention chirurgicale et les techniques électromyographiques standard.
Lorsque l'on reconstitue la solution, on doit être conscient de la toxicité du produit et des risques qui y sont liés.

Dysport sera administré avec prudence aux patients présentant des troubles de déglutition ou des troubles respiratoires préexistants car ceux-ci peuvent s'aggraver si l'effet de la toxine s'étend aux muscles concernés. Dans de rares cas, une aspiration s'est produite. Ce risque concerne le traitement de patients souffrant de troubles respiratoires chroniques.

De très rares cas de décès ont été rapportés après traitement par la toxine botulinique A ou B. Ces décès ont occasionnellement été mis en relation avec une dysphagie, une pathologie pulmonaire (dont, entre autres, dyspnée, insuffisance respiratoire, arrêt respiratoire) et/ou observés chez des patients présentant une asthénie marquée.

Les patients souffrant d'affections entrainant un défaut de transmission neuromusculaire et des troubles de déglutition ou respiratoires sont plus à risque de présenter des effets secondaires. Chez ces patients, le traitement doit être administré sous la surveillance d'un spécialiste et uniquement si le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque.

Il faut attirer l'attention des patients et des personnes qui les soignent sur la nécessité d'un traitement médical immédiat en cas de survenue de problèmes pour avaler, pour parler ou pour respirer.

On fera preuve de prudence lors du traitement de patients adultes, en particulier de sujets âgés, présentant une spasticité focale affectant les membres inférieurs car ils peuvent courir un risque accru de chutes.
Dans les études cliniques contrôlées contre placebo dans lesquelles des patients étaient traités pour spasticité des membres inférieurs, respectivement 9,4% (Dysport 1000 U), 6,3% (Dysport 1500 U) et 3,7% (placebo) des patients ont fait une chute.

Chez les patients présentant des signes infracliniques ou cliniques de troubles de la transmission neuromusculaire (par exemple une myasthénie grave), Dysport ne sera utilisé qu'avec toute la prudence nécessaire et sous supervision stricte. Des patients de ce type peuvent être plus sensibles à des produits (tels que Dysport) qui risquent d'induire une faiblesse musculaire excessive.

Dans de rares cas, une formation d'anticorps anti-toxine botulinique a été observée chez des patients traités par Dysport. Une détérioration importante de la réponse au traitement ou un besoin répété de doses plus élevées peut être un signe clinique faisant suspecter la formation d'anticorps.

Dysport ne doit pas être utilisé pour traiter la spasticité chez des patients qui ont développé une contracture fixée.

Il ne faut pas dépasser la dose et la fréquence d'administration recommandées (voir la rubrique 4.2).

Comme pour toute autre injection intramusculaire, Dysport ne sera administré à des patients présentant un allongement du temps de saignement, une infection ou une inflammation du site d'injection proposé, qu'en cas de stricte nécessité.
En cas d'atrophie du muscle ciblé, des précautions particulières doivent être prises. Des cas d'atrophie musculaire ont été rapportés après l'utilisation de toxine botulinique (voir rubrique 4.8).

Ce produit contient une petite quantité d'albumine humaine. Le risque de transmission d'infections virales en cas d'utilisation de sang ou de produits sanguins d'origine humaine ne peut être exclu avec une certitude absolue.

Des cas de sécheresse oculaire ont été rapportés lors de l'utilisation de Dysport dans les régions périoculaires (voir rubrique 4.8). Il est important de porter une attention particulière à cet effet indésirable car la sécheresse oculaire peut prédisposer à des troubles cornéens. Le patient sera surveillé pour dépister l'apparition d'une sécheresse oculaire secondaire à une fermeture insuffisante de l'œil traité ou à une diminution du clignement de la paupière. Des gouttes protectrices, des pommades, l'occlusion de l'œil par un pansement ou d'autres moyens peuvent être nécessaires pour prévenir les troubles cornéens.

Comme c'est le cas pour tous les produits biologiques, de l'adrénaline et d'autres mesures nécessaires en cas de réaction anaphylactique doivent être disponibles.

Dysport ne peut être utilisé que pour traiter un seul patient au cours d'une seule séance. Le cas échéant, il convient de jeter le reste du produit inutilisé, conformément à la rubrique 6.6 (Instructions d'utilisation et de traitement). Il convient de prendre des précautions spécifiques dans la préparation et l'administration du produit, l'inactivation et la suppression de la solution reconstituée éventuellement inutilisée (voir la rubrique 6.6).

Une dysréflexie autonome associée à la procédure de traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor peut survenir. Une prise en charge médicale immédiate peut être requise.

Population pédiatrique
Dans le traitement de la spasticité chez les patients présentant une infirmité motrice cérébrale, Dysport ne sera utilisé que chez l'enfant âgé de plus de 2 ans. Après la mise sur le marché du médicament, de très rares cas d'une diffusion de la toxine vers d'autres sites corporels ont été rapportés chez des patients pédiatriques présentant des comorbidités, principalement une infirmité motrice cérébrale. Dans ces cas, la dose utilisée était généralement supérieure à la dose recommandée (voir rubrique 4.8). Chez des enfants atteints d'une infirmité motrice cérébrale sévère, de rares cas de décès, parfois associés à une pneumonie par aspiration, ont fait l'objet de déclarations spontanées après un traitement par la toxine botulique, notamment lors d'utilisation dans des indications non autorisées (p. ex. dans la région du cou). Une prudence extrême est de mise lors du traitement de patients pédiatriques présentant une débilité neurologique significative, une dysphagie ou un antécédent récent de pneumonie par aspiration ou de maladie pulmonaire. Les patients présentant un mauvais état de santé sous-jacent ne doivent être traités que si les bénéfices du traitement pour le patient l'emportent sur les risques.

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les effets de la toxine botulinique peuvent être renforcés par des médicaments interférant directement ou indirectement avec la fonction neuromusculaire (par ex. les aminoglycosides, les agents similaires au curare, les bloquants non dépolarisants). La prudence est de mise en cas d'utilisation de ce genre de médicaments chez les patients traités à la toxine botulinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les données concernant l'utilisation du complexe toxine botulique de type A – hémagglutinine chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects pour la grossesse, le développement embryonnaire/ fœtal, la parturition ou le développement postnatal, à l'exception de ceux observés aux doses élevées provoquant une toxicité maternelle.

Dysport ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bénéfices justifient les risques potentiels pour le foetus. La prudence est de mise en cas de prescription à des femmes enceintes.

On ignore si le complexe toxine botulique de type A – hémagglutinine passe dans le lait humain. L'excrétion du complexe toxine botulique de type A – hémagglutinine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. L'utilisation du complexe toxine botulique de type A – hémagglutinine n'est pas recommandée au cours de la période d'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il y a un risque potentiel de faiblesse musculaire ou de troubles visuels qui, le cas échéant, peuvent altérer temporairement, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Très fréquents (≥1/10) ; fréquents (≥1/100, <1/10) ; peu fréquents (≥1/1000, <1/100) ; rares (≥1/10 000, <1/1000) ; très rares (<1/10 000).

En général
Environ 28,2% des patients traités par Dysport dans le cadre d'études cliniques ont développé un effet secondaire.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités pour toutes sortes d'indications comme un blépharospasme, des spasmes hémifaciaux, un torticolis, une spasticité suite à une encéphalopathie infantile ou un AVC, une hyperhidrose axillaire et d'incontinence urinaire résultant d'une hyperactivité neurogène du détrusor :

Des cas sporadiques d'hypersensibilité ont été rapportés.

Des effets indésirables résultant de la diffusion des effets de la toxine à des endroits éloignés du site d'injection ont été très rarement rapportés (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumonie d'aspiration pouvant être fatale).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Rare	Amyotrophie neuralgique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit
	Rare	Rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, fatigue, malaise grippal et douleur au site d'injection/ecchymose

Blépharospasmes et spasmes hémifaciaux
Dans le traitement de blépharospasmes et spasmes hémifaciaux, les effets indésirables suivants ont été observés.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Paralysie faciale
	Peu fréquent	Paralysie du VIIème nerf crânien (nerf facial)
Affections oculaires	Très fréquent	Ptosis
	Fréquent	Diplopie, sécheresse oculaire, larmoiement accru
	Rare	Ophtalmoplégie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Gonflement des paupières
	Rare	Entropion

Des effets indésirables peuvent se produire suite à une injection profonde ou mal orientée de Dysport qui paralyse de façon temporaire des groupes musculaires voisins.

Torticolis spasmodique
Dans le traitement de torticolis spasmodique, les effets indésirables suivants ont été observés.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête, sensations vertigineuses, parésie faciale
Affections oculaires	Fréquent	Vision floue, diminution de l'acuité visuelle
	Peu fréquent	Diplopie, ptosis
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dysphonie, dyspnée
	Rare	Fausse déglutition
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Dysphagie, sécheresse buccale
	Peu fréquent	Nausée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Faiblesse des muscles
	Fréquent	Douleurs du cou, douleurs musculosquelettiques, myalgies, douleurs aux membres, raideur musculosquelettique
	Peu fréquent	Atrophie musculaire, troubles au niveau des mâchoires

La dysphagie semble être liée à la dose et survient plus fréquemment après une injection dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien. Une alimentation à base d'aliments mous peut s'avérer nécessaire jusqu'à disparition des symptômes.

Spasticité focale chez les patients pédiatriques âgés de deux ans et plus, présentant une infirmité motrice cérébrale

La déformation dynamique du pied en équin chez les patients ambulants, présentant une infirmité motrice cérébrale
Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Dysport pour une spasticité de la jambe secondaire à une infirmité motrice cérébrale.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Myalgies, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Syndrome grippal, réactions au site d'administration (p. ex. douleur, érythème, contusion), démarche anormale, fatigue
	Peu fréquent	Asthénie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Chutes

Spasticité des membres supérieurs chez les patients pédiatriques présentant une infirmité motrice cérébrale

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Myalgies, Faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Syndrome grippal, fatigue, réactions au site d'administration (eczéma, contusion, douleur, gonflement, éruption cutanée)
	Peu fréquent	Asthénie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée

Traitement concomitant d'une déformation dynamique du pied en équin et d'une spasticité des membres supérieurs chez les patients pédiatriques ambulants présentant une infirmité motrice cérébrale

On ne dispose d'aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées par placebo ; selon les données existantes, le nombre d'effets indésirables liés au traitement n'est pas plus élevé pour des doses allant jusqu'à 30 U/kg ou 1 000 U, selon la valeur la plus faible, par comparaison au nombre observé au cours du traitement isolé des muscles des membres supérieurs ou des membres inférieurs.

Traitement symptomatique de la spasticité focale chez l'adulte

****membres supérieurs :***
Dans le traitement de la spasticité du bras chez l'adulte après un accident vasculaire cérébral, les effets indésirables suivants ont été observés.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions à l'endroit de l'injection (par ex. douleur, érythème, œdème etc.), asthénie, fatigue, symptômes de type grippal
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Faiblesse au niveau du membre supérieur, douleurs musculosquelettiques, douleurs dans les extrémités
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Dysphagie*

* La fréquence relative aux dysphagies est issue de l'analyse combinée des essais cliniques réalisés en ouvert. Aucun cas de dysphagie n'a été rapporté dans les études cliniques conduites en double aveugle.

****membres inférieurs :***
Dans le traitement de la spasticité focale de l'articulation de la cheville chez l'adulte, les effets indésirables suivants ont été observés :

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, fatigue, syndrome grippal, réactions au site d'injection (douleur, hématome, rash, prurit)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Chute
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Faiblesse musculaire, myalgie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Dysphagie

Lors du traitement concomitant des membres supérieurs et inférieurs au moyen de Dysport à une dose totale de maximum 1500 U, aucun problème de sécurité n'a été observé autre que ceux attendus lors du traitement des seuls muscles du membre supérieur ou du membre inférieur.

Hyperhidrose axillaire
Dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire, les effets indésirables suivants ont été observés.

Classes de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées, paresthésies, contractions involontaires des muscles de la paupière
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
	Peu fréquent	Epistaxis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Transpiration compensatoire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Douleurs de l'épaule, du haut du bras et du cou, myalgies dans l'épaule et le mollet

Incontinence urinaire résultant d'une hyperactivité neurogène du détrusor

Classes de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies urinaires[a,b] Bactériurie[a]
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête
	Peu fréquent	Hypoesthésie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Hématurie[a]
	Peu Fréquent	Rétention urinaire [c] Hémorragie urétrale Hémorragie de la vessie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Pyrexi
	Peu Fréquent	Douleur dans la vessie[a]
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Dysréflexie autonome[a]

[a] *peut être liée à la procédure*

[b]*Au cours des études pivots réalisées en double aveugle et contrôlées par placebo, une infection des voies urinaires a été signalée au cours des 2 premières semaines du traitement chez 4% des patients traités par Dysport et 6,2% des patients traités par placebo. Les infections des voies urinaires peuvent entraîner une inflammation du bassin rénal.*

[c]*peut se produire si les patients ont un programme de cathétérisme inadéquat*

Expériences post-commercialisation
Le profil des effets secondaires signalés à la firme depuis la commercialisation du produit reflète la pharmacologie du produit ainsi que les effets secondaires qui ont été observés lors des essais cliniques.

Classes de systèmes d'organes	Effet secondaire	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Hypoesthésie	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Atrophie musculaire	Fréquence indéterminée

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. www.afmps.be. Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Des doses trop importantes peuvent induire une paralysie neuro-musculaire sévère et à distance.
Un surdosage peut entraîner une augmentation du risque de pénétration de la neurotoxine dans la circulation sanguine et être à l'origine de complications qui sont apparentées aux effets d'une intoxication orale par la toxine botulinique (par exemple : effets sur la déglutition et dysphonie).
Des mesures de soutien respiratoire peuvent s'avérer nécessaires lorsque des doses excessives provoquent une paralysie des muscles respiratoires.
Des mesures de soutien général sont conseillées. En cas de surdosage, le patient sera surveillé médicalement à la recherche de tout signe et/ou symptôme de faiblesse musculaire exagérée ou de paralysie musculaire.
Au besoin, il convient d'entamer un traitement symptomatique.
Il est possible que les symptômes de surdosage ne se produisent pas immédiatement après l'injection. En cas d'injection accidentelle ou de prise par la bouche, le patient devra être surveillé médicalement pendant plusieurs semaines à la recherche de tout signe et /ou symptôme de faiblesse musculaire exagérée ou de paralysie musculaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : myorelaxants à action périphérique, code ATC : M03A X01

Le complexe toxine-hémagglutinine de *Clostridium botulinum* de type A interfère avec la transmission de l'excitation neuromusculaire en se liant à la membrane présynaptique, inhibant ainsi la libération d'acétylcholine. La toxine agit sur ou à l'intérieur des terminaisons nerveuses et inhibe les réactions induites par le calcium et qui aboutissent à la libération du transmetteur. La toxine n'a pas d'effet sur la transmission sympathique postganglionnaire.
L'activité de la toxine est probablement basée sur une liaison rapide et solide à la membrane présynaptique. En outre, il se produit un processus

d'internalisation au cours duquel la toxine traverse la membrane présynaptique sans induire le début de la paralysie.

La toxine inhibe la libération d'acétylcholine en perturbant le mécanisme de libération de l'acétylcholine transmise par les ions Ca^{++}, ce qui réduit le potentiel de la plaque motrice et provoque une paralysie.
La transmission de l'impulsion se restaure progressivement au fur et à mesure que se développent de nouvelles terminaisons nerveuses et qu'un contact s'établit avec la plaque motrice postsynaptique, un processus qui prend de 6 à 8 semaines chez l'animal expérimental.

Après injection dans le détrusor pour le traitement d'une hyperactivité neurogène du détrusor, la toxine affecte les voies efférentes de l'activité du détrusor en inhibant la libération d'acétylcholine.
De plus, la toxine peut inhiber les neurotransmetteurs afférents et les voies sensorielles.

Résultats des études cliniques avec Dysport dans le traitement de la spasticité focale chez l'adulte
**membres supérieurs*
Dans une étude 'dose-finding' randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles (n=82) portant sur des hommes et des femmes ayant une spasticité des membres supérieurs après un accident vasculaire cérébral, on a comparé Dysport à des doses de 500 unités (n=22), 1000 unités (n=22) et 1500 unités (n=19) à un placebo (n=19). A la semaine 4, toutes les doses de Dysport montraient, par rapport au placebo, une réduction significative de la spasticité mesurée par l'échelle MAS ('Modified Ashworth Scale'). Après 16 semaines, la MAS était également diminuée significativement pour toutes les doses de Dysport susmentionnées en ce qui concerne le coude et le poignet, de même que pour les doigts dans le groupe recevant 1000 unités de Dysport ($p<0,05$). Le nombre de patients qui montrait une réaction (réduction de la MAS d'au moins 1 point sur l'échelle de temps) sur au moins 2 des articulations étudiées, était significativement plus grand dans les groupes à 500 et 1.000 unités de Dysport que dans le groupe placebo. Sur base de cette étude, la dose de 1000 unités de Dysport fut considérée comme la dose optimale.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (n=59) portant sur des hommes et des femmes ayant une spasticité des membres supérieurs après un accident vasculaire cérébral, Dysport (1000 unités ; n=27) fut comparé à un placebo (n=32). La meilleure amélioration de la spasticité au niveau des articulations du coude, du poignet et des doigts, mesurée par MAS était clairement supérieure chez les patients traités par Dysport que dans le groupe placebo ($p=0,004$). L'amplitude de l'effet par le score MAS durant les 16 semaines de l'étude était significativement plus grande chez les patients traités par Dysport au niveau du poignet ($p=0,004$) et des articulations des doigts ($p=0,001$) par rapport au groupe placebo. Le degré de mouvement passif du coude durant les 16 semaines de l'étude était faible, mais significativement amélioré chez les patients traités avec Dysport par rapport au groupe placebo ($p=0,036$).

L'efficacité et la sécurité de Dysport dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs ont encore été évaluées dans une étude multicentrique randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo menée chez 238 patients (159 recevant Dysport et 79 un placebo) présentant une spasticité des membres supérieurs après un AVC ou une lésion cérébrale traumatique survenu(e) au moins 6 mois plus tôt.

Le critère de jugement primaire pour l'efficacité était le tonus musculaire dans le groupe de muscles primairement ciblé (PTMG: Primary Targeted Muscle Group) à la semaine 4, mesuré à l'aide de la MAS, et le premier critère de jugement secondaire était l'évaluation globale par le médecin (PGA: Physician Global Assessment) de la réponse au traitement. Les principaux résultats obtenus à la semaine 4 et à la semaine 12 sont montrés ci-dessous :

	Semaine 4			Semaine 12		
	Placebo (N=79)	Dysport (500 U) (N=80)	Dysport (1000 U) (N=79)	Placebo (N=79)	Dysport (500 U) (N=80)	Dysport (1000 U) (N=79)
Modification moyenne (LS) à la MAS du tonus musculaire dans le PTMG par rapport aux valeurs initiales	-0.3	-1.2**	-1.4**	-0.1 n=75	-0.7** n=76	-0.8** n=76
PGA moyenne (LS) de la réponse au traitement	0.7	1.4*	1.8**	0.4 n=75	0.5 n=76	1.0* n=76
Modification moyenne (LS) à la MAS du tonus musculaire dans les fléchisseurs du poignet par rapport aux valeurs initiales	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
Modification moyenne (LS) à la MAS du tonus musculaire dans les fléchisseurs des doigts par rapport aux valeurs initiales	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70
Modification moyenne (LS) à la MAS du tonus musculaire dans les fléchisseurs du coude par rapport aux valeurs initiales	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46
Modification moyenne à la MAS du tonus musculaire dans les extenseurs de l'épaule par rapport aux valeurs initiales (1)	-0.4 n=12	-0.6 n=7	-0.7 n=6	0.0 n=12	-0.9 n=7	0.0 n=6
*p<0.05; ** p<0.0001; LS = Least Square (moindres carrés) (1) Aucun test statistique n'a été effectué en raison de la faible fréquence dans les groupes traitement et placebo						

Pour examiner l'effet du traitement sur les troubles fonctionnels, des évaluations ont été réalisées à la 'Disability Assessment Scale' (DAS). Les

répondants, en termes de score à la DAS, pour le principal groupe cible du traitement (population ITT) sont montrés ci-dessous :

Groupe de traitement	Semaine 4 % de répondants	Semaine 12 % de répondants
Dysport 500 U	50.0 n=80 p = 0.13	41.3 n=76 p = 0.11
Dysport 1000 U	62.0 n=78 p = 0.0018	55.7 n=76 p = 0.0004
Placebo	39.2 n=79	32.9 n=75

Les domaines repris dans la DAS sont l'hygiène, la position des membres, la capacité à s'habiller et la douleur.

En outre, des améliorations de la spasticité, évaluée sur l'échelle de Tardieu, ont été observées au plan de l'amplitude de mouvement actif des doigts, du poignet ou du coude et de la facilité de mise en place d'une attelle par le patient, surtout pour la dose de 1000 U de Dysport.

Dans une étude d'extension ouverte subséquente, un deuxième traitement a été administré sur base de la nécessité clinique après un minimum de 12 semaines. Des doses supérieures à 1000 U avec un maximum de 1500 U étaient autorisées lorsque les muscles de l'épaule étaient injectés.

Après administration répétée, l'efficacité de Dysport se maintient jusqu'à 1 an, d'après l'évaluation à la MAS (étayé par des taux de réponse allant de 75% à 80% dans l'étude d'extension ouverte contre 75% dans l'étude contrôlée contre placebo) et à la PGA lorsque les muscles du membre supérieur étaient injectés. L'effet de Dysport était également maintenu ou amélioré sur les fonctions passives (DAS), la spasticité (échelle de Tardieu), l'AROM (Active Range Of Motion) et la facilité de mise en place d'une attelle.

**membres inférieurs :*
L'efficacité et la sécurité de Dysport dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs ont été évaluées dans une étude-pivot multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo qui incluait 385 patients présentant une spasticité des membres inférieurs après un accident vasculaire cérébral ou une lésion cérébrale traumatique (255 sujets traités par Dysport et 130 par placebo). Le critère de jugement primaire était le score à la MAS ('Modified Ashworth Scale') évalué au niveau de l'articulation de la cheville.

Un volume total de 7,5 ml de Dysport 1000 U (N=127), Dysport 1500 U (N=128) ou placebo (N=128) était réparti entre les muscles gastrocnémien et soléaire et au moins un autre muscle du membre inférieur, en fonction de la présentation clinique.
Lors de l'évaluation MAS au niveau de la cheville, genou tendu, (impliquant tous les fléchisseurs de la plante du pied), une amélioration statistiquement significative a été observée avec 1500 U. Lors de l'évaluation MAS au niveau de la cheville, genou fléchi, (impliquant tous les fléchisseurs de la plante du pied à l'exception du gastrocnémien), une amélioration statistiquement significative a été observée avec 1000 U et 1500 U.

Des améliorations de la spasticité au niveau de l'articulation de la cheville ont également été démontrées à l'aide de l'échelle de Tardieu ('Tardieu Scale' TS), avec des améliorations statistiquement significatives du degré de spasticité observées avec les doses de 1000 U et de 1500 U. Le traitement par Dysport était également associé à une amélioration clinique statistiquement significative, mesurée par le score à la PGA (Physician Global Assessment), avec les deux doses.

À la fin de cette étude, 345 patients ont été enrôlés dans une étude d'extension ouverte dans laquelle un nouveau traitement par Dysport 1000 U ou 1500 U était déterminé par la nécessité clinique. Les sujets présentant une spasticité concomitante des membres supérieurs pouvaient recevoir des injections de Dysport 500 U dans les membres supérieurs affectés, en plus des 1000 U dans le membre inférieur, pour une dose totale maximum de 1500 U. Les améliorations des paramètres d'efficacité (MAS, PGA et TS) observées après 4 semaines de traitement en double aveugle par Dysport dans les membres inférieurs se sont poursuivies avec le traitement répété. Aucune amélioration de la vitesse de marche n'avait été observée après un seul traitement dans l'étude en double aveugle, ce qui a, par contre, été le cas après traitement répété.

La déformation dynamique du pied en équin induite par la spasticité chez les patients âgés de 2 ans et plus, présentant une infirmité motrice cérébrale

Une étude multicentrique, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo (étude Y-55-52120-141) a été menée chez des enfants présentant une déformation dynamique du pied en équin induite par une spasticité secondaire à une infirmité motrice cérébrale. Au total, 235 patients naïfs ou non naïfs de traitement par la toxine botulique et présentant un score MAS de 2 ou plus, ont été inclus dans l'étude pour recevoir 10 unités de Dysport par kg par jambe, 15 unités de Dysport par kg par jambe ou un placebo. Le traitement était bilatéral chez 41% des patients, qui ont ainsi reçu une dose totale de Dysport de 20 ou 30 unités par kg. Le critère d'évaluation primaire d'efficacité était la variation moyenne du score MAS par rapport à l'état initial, mesuré à la semaine 4 au niveau des fléchisseurs plantaires de la cheville. Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité étaient le score PGA moyen (« Physicians Global Assessment ») et le score GAS moyen (« Goal Attainment Scaling ») mesurés à la semaine 4. Après le traitement, les patients ont fait l'objet d'un suivi supplémentaire pendant une durée minimale de 12 semaines jusqu'à maximum 28 semaines. À la fin de l'étude, les patients ont été invités à participer à une étude d'extension réalisée en ouvert (étude Y-55-52120-147).

Variation du score MAS par rapport à l'état initial, mesuré à la semaine 4 et à la semaine 12, les scores PGA et GAS moyens à la semaine 4 et à la semaine 12 (population ITT)

Paramètre	Placebo (N=77)	Dysport	
		10 U/kg/jambe (N=79)	15 U/kg/jambe (N=79)
Variation moyenne (MC) par rapport à l'état initial du score MAS mesuré au niveau des fléchisseurs plantaires de la cheville			
À la semaine 4	-0,5	-0,9 **	-1,0 ***
À la semaine 12	-0,5	-0,8 *	-1,0 ***
Score moyen (MC) pour PGA réponse au traitement [b]			
À la semaine 4	0,7	1,5 ***	1,5 ***
À la semaine 12	0,4	0,8 *	1,0 **
Score GAS moyen (MC) [a]			
À la semaine 4	46,2	51,5 ***	50,9 **
À la semaine 12	45,9	52,5 ***	50,5 *

* p≤ 0,05 ; **p≤ 0,003 ; *** p≤ 0,0006 par comparaison au placebo ; MC=moindres carrés
[a] Le score GAS mesure le niveau de réalisation des objectifs choisis à l'état initial dans une liste incluant douze catégories. Les cinq objectifs les plus fréquemment choisis étaient l'amélioration de la marche (70,2%), l'amélioration de l'équilibre (32,3%), la réduction de la fréquence des chutes (31,1%), la réduction de la fréquence du trébuchement (19,6%) et l'amélioration de l'endurance (17,0%)

Une amélioration de la spasticité des fléchisseurs plantaires de la cheville a été observée et évaluée par l'échelle de Tardieu. Le degré de spasticité (Y) présentait une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo pour les deux groupes de traitement Dysport 10 U/kg/jambe et 15 U/kg/jambe à la semaine 4 et à la semaine 12, et l'angle de ressaut (Xv3) était significatif à la semaine 12 pour le groupe Dysport 10 U/kg/jambe et à la semaine 4 et à la semaine12 pour le groupe Dysport 15 U/kg/jambe.

Les patients des deux groupes de traitement Dysport, 10 U/kg/jambe et 15 U/kg/jambe, présentaient une amélioration significative par rapport à l'état initial du score global obtenu à l'échelle OGS (« Observational Gait Scale ») à la semaine 4 par comparaison au placebo, et une proportion statistiquement significativement plus élevée de patients répondaient au traitement à la semaine 4 et à la semaine 12 pour le critère de contact initial du pied à l'échelle OGS.

Les parents ont rempli le module spécifique pour l'IMC de l'Inventaire de la qualité de vie pédiatrique (« Paediatric Quality of Life Inventory »). À la semaine 12, les patients des groupes de traitement Dysport 10 U/kg/jambe et 15 U/kg/jambe présentaient une amélioration statistiquement significative de la fatigue, par rapport à l'état initial et par comparaison au placebo. Aucune autre amélioration statistiquement significative n'a été observée au niveau des autres sous-échelles.

À la fin de cette étude, 216 patients ont été inclus dans une étude d'extension réalisée en ouvert (étude Y-55-52120-147), au cours de laquelle ils pouvaient à nouveau recevoir le traitement en fonction de leurs besoins cliniques. Les injections étaient autorisées dans les muscles distaux (jumeaux, soléaire, jambier postérieur) et les muscles proximaux (ischio-jambiers et adducteurs de la hanche), y compris les injections sur plusieurs niveaux. Au cours de séances de traitement répétées pendant maximum 1 an, une efficacité a été observée et a été évaluée par la détermination des scores MAS, PGA et GAS.

Spasticité focale des membres supérieurs chez les patients pédiatriques âgés de deux ans et plus, présentant une infirmité motrice cérébrale

L'efficacité et la sécurité de Dysport pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez des enfants ont été évaluées au cours d'une étude randomisée, multicentrique, contrôlée, réalisée en double aveugle, ayant comparé un groupe de patients traités par des doses de 8 U/kg et 16 U/kg administrées dans le membre supérieur choisi pour l'étude avec un groupe témoin recevant une faible dose de 2 U/kg. Au total, 212 patients ayant une spasticité des membres supérieurs résultant d'une infirmité motrice cérébrale, naïfs ou non naïfs de traitement par la toxine botulique et présentant un score MAS (*Modified Ashworth Scale*) ≥ 2 dans le PTMG (*Primary Targeted Muscle Group*, groupe de muscles primairement ciblé), ont été randomisés dans l'étude.

Après le traitement initial, maximum 3 traitements supplémentaires de Dysport pouvaient être administrés aux doses planifiées de 8 U/kg ou 16 U/kg, même si l'investigateur pouvait choisir d'augmenter ou de réduire la dose (mais sans dépasser 16 U/kg).

La dose totale de Dysport était injectée par voie intramusculaire dans les muscles du membre supérieur atteint, qui incluaient le PTMG ou les fléchisseurs du coude ou du poignet, ainsi que d'autres muscles du membre supérieur, en fonction de la présentation clinique. Il n'était pas permis d'administrer une dose supérieure à 0,5 ml par site d'injection. Il était néanmoins autorisé d'utiliser plus d'un site d'injection par muscle.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était la variation moyenne du score MAS par rapport à l'état initial, dans le PTMG à la semaine 6. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le score PGA moyen (*Physicians Global Assessment*) et le score GAS moyen (*Goal Attainment Scale*) à la semaine 6.

Variation du score MAS par rapport à l'état initial, mesuré à la semaine 6 et à la semaine 16, dans le PTMG, scores PGA et GAS à la semaine 6 et à la semaine 16 – Cycle de traitement 1 (population randomisée)

	Dysport 2 U/kg (N=71)	Dysport 8 U/kg (N=70)	Dysport 16 U/kg (N=71)
Score MAS dans le PTMG Semaine 6			
Variation moyenne MC (IC* à 95%)	-1,4 [-1,7 ; -1,2]	-1,9 [-2,1 ; -1,6]	-2,2 [-2,4 ; -2,0]
Différence par rapport à 2 U/kg (IC à 95%)		-0,4 [-0,8 ; -0,1]	-0,8 [-1,1 ; -0,5]
Valeur p		0,0093	<0,0001
Semaine 16			
Variation moyenne MC (IC à 95%)	-0,9 [-1,2 ; -0,7]	-1,3 [-1,5 ; -1,0]	-1,5 [-1,7 ; -1,2]
Différence par rapport à 2 U/kg (IC à 95%)		-0,3 [-0,7 ; 0,0]	-0,8 [-1,1 ; -0,5]
Valeur p		0,0573	0,0008
Score MAS des répondants, semaine 6			
Amélioration ≥ 1			
Nombre de sujets (%)	56 (78,9)	61 (87,1)	66 (93,0)
Odds ratio par rapport à 2 U/kg (IC à 95%)		1,7 [0,7 ; 4,2]	4,6 [1,4 ; 15,4]
Valeur p		0,2801	0,0132
Amélioration ≥ 2, n (%)			
Nombre de sujets (%)	32 (45,1)	47 (67,1)	55 (77,5)
Odds ratio par rapport à 2 U/kg (IC à 95%)		2,4 [1,2 ; 4,8]	4,3 [2,0 ; 9,0]
Valeur p		0,0129	0,0001
Amélioration ≥ 3, n (%)			
Nombre de sujets (%)	14 (19,7)	25 (35,7)	35 (49,3)
Odds ratio par rapport à 2 U/kg (IC à 95%)		2,3 [1,1 ; 5,1]	4,2 (1,9 ; 9,0]
Valeur p		0,0326	0,0003
Score PGA Semaine 6			
Score moyen MC (IC à 95%)	1,6 [1,4 ; 1,9]	2,0 [1,7 ; 2,2]	2,0 [1,7 ; 2,2]
Différence par rapport à 2 U/kg (IC à 95%)		0,3 [0,0 ; 0,7]	0,3 [0,0 ; 0,7]
Valeur p		0,0445	0,0447
Semaine 16			
Score moyen MC (IC à 95%)	1,6 [1,3 ; 1,8]	1,5 [1,3 ; 1,8]	1,7 [1,5 ; 2,0]
Différence par rapport à 2 U/kg (IC à 95%)		-0,1 [-0,4 ; 0,3]	0,2 [-0,2 ; 0,5]
Valeur p		0,7797	0,3880
Score total GAS [a] Semaine 6			

Score moyen MC (IC à 95%)	51,2 [48,8 ; 53,6]	51,4 [48,9 ; 53,8]	52,3 [49,8 ; 54,7]
Différence par rapport à 2 U/kg (IC à 95%)		0,2 [-3,2 ; 3,5]	1,1 [-2,2 ; 4,4]
Valeur p		0,9255	0,5150
Semaine 16			
Score moyen MC (IC à 95%)	53,3 [50,6 ; 56,1]	52,8 [50,1 ; 55,6]	54,6 [51,8 ; 57,4]
Différence par rapport à 2 U/kg (IC à 95%)		-0,5 [-4,3 ; 3,3]	1,3 [-2,5 ; 5,0]
Valeur p		0,7862	0,5039

MC = moindres carrés
PTMG : *primary target muscle group*, groupe de muscles primairement ciblé (fléchisseurs du coude ou fléchisseurs du poignet)
[a] Les quatre objectifs primaires les plus fréquemment choisis étaient « pouvoir tendre la main », « pouvoir saisir et relâcher un objet », « pouvoir utiliser un membre comme une main servant à stabiliser » et « pouvoir impliquer davantage le bras atteint dans les activités quotidiennes ».
*IC = intervalle de confiance

Une amélioration de la spasticité du PTMG fléchisseurs du coude et fléchisseurs du poignet a été observée et évaluée au moyen de l'échelle de Tardieu.
Pour les fléchisseurs du coude, l'angle de ressaut (Xv3) présentait une amélioration significative avec Dysport 8 U/kg et 16 U/kg à la semaine 6 et à la semaine 16, par rapport à Dysport 2 U/kg. Le degré de spasticité (Y) présentait une amélioration statistiquement significative pour Dysport 16 U/kg à la semaine 6 et à la semaine 16, mais pas pour Dysport 8 U/kg.
Pour les fléchisseurs du poignet, l'angle de ressaut (Xv3) et le degré de spasticité (Y) présentaient une amélioration significative pour Dysport 16 U/kg à la semaine 6, mais pas à la semaine 16. Dysport 8 U/kg n'a induit aucune amélioration statistiquement significative par rapport à Dysport 2 U/kg.

Les résultats observés au niveau des critères d'évaluation primaire et secondaires ont été confirmés par les résultats positifs obtenus dans le module spécifique pour l'infirmité motrice cérébrale de l'Inventaire de la qualité de vie pédiatrique (*Paediatric Quality of Life Inventory*).

Au cours du premier cycle de traitement, une répétition du traitement a eu lieu endéans la semaine 28 chez la majorité des sujets traités par Dysport (62,3% dans le groupe Dysport 8 U/kg et 61,4% dans le groupe Dysport 16 U/kg), alors que ce n'était pas encore le cas à la semaine 34 chez plus de 24% des sujets dans les deux groupes de traitement.

Incontinence urinaire résultant d'une hyperactivité neurogène du détrusor :

Deux études cliniques pivots, multicentriques, randomisées, réalisées en double aveugle et contrôlées par placebo, ont été réalisées chez des patients souffrant d'une incontinence urinaire secondaire à une hyperactivité neurogène du détrusor. Tous les patients pratiquaient déjà le sondage pour vider régulièrement leur vessie et ne bénéficiaient pas d'une prise en charge adéquate par des thérapies orales; les patients avaient déjà reçu ou non de la toxine botulique pour un traitement antérieur du détrusor. Au cours des deux études, un total de 485 patients présentant une lésion de la moelle épinière (N=341) ou la sclérose en plaques (N=144) ont été randomisés pour recevoir 600 U de Dysport (N=162), 800 U de Dysport (N=161) ou le placebo (N=162). Le traitement a été administré par cystoscopie sous la forme de 30 injections dans le détrusor, réparties de manière uniforme en évitant le trigone. Une antibiothérapie prophylactique doit être instaurée au moins 3 jours avant l'administration de Dysport et poursuivie pendant au moins les 3 jours suivant l'administration de Dysport. Après le traitement initial, les patients pouvaient recevoir des traitements supplémentaires de 600 U ou 800 U de Dysport s'ils répondaient aux critères de retraitement.

Le critère d'évaluation primaire d'efficacité était la variation de l'état initial à la semaine 6 de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients sans épisodes d'incontinence urinaire à la semaine 6 (réduction de 100%), la variation de l'état initial à la semaine 6 du volume évacué par miction, une série de paramètres urodynamiques (cystométrie de remplissage), le score au questionnaire sur la qualité de vie liée à l'incontinence, rapporté par les patients (I-QOL : inclut le comportement limitant/d'évitement, l'impact psychosocial et l'embarras social) et l'impression globale de la réponse au traitement.

Les résultats des études pivots mises en commun sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères d'évaluation primaire et secondaires au cours des études pivots mises en commun (population randomisée)

	Placebo (N=162)	Dysport 600 U (N=162)	Dysport 800 U (N=161)
Fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire			
Semaine 2			
Variation moyenne selon méthode MC (ET)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Différence par rapport au placebo (IC à 95%)		-8,6 [-12,2 ; -4,9]	-10,6 [-14,3 ; -7,0]

Valeur p		<0,0001	<0,0001
Semaine 6			
Variation moyenne selon méthode MC (ET)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Différence par rapport au placebo (IC à 95%)		-10,0 [-13,5 ; -6,5]	-10,9 [-14,4 ; -7,4]
Valeur p		<0,0001	<0,0001
Semaine 12			
Variation moyenne selon méthode MC (ET)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22.8 (1,5)
Différence par rapport au placebo (IC à 95%)		-11,3 [-15,2 ; -7,3]	-13,6 [-17,6 ; -9,7]
Valeur p		<0,0001	<0,0001
Absence d'épisodes d'incontinence urinaire, semaine 6 [a]			
Proportion de sujets	2,9%	36,1%	28,8%
Odds ratio par rapport au placebo (IC à 95%)		18,9 [6,9 ; 51,9]	15,5 [5,6 ; 42,9]
Valeur p		<0,0001	<0,0001
Capacité cystométrique maximale (ml), semaine 6 [b]			
Variation moyenne selon méthode MC (ET)	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6)	175,8 (13,7)
Différence par rapport au placebo (IC à 95%		168,5 [132,4 ; 204,7]	179,8 [143,5 ; 216,1]
Valeur p		<0,0001	<0,0001
Absence de contractions involontaires du détrusor, semaine 6 [b]			
Proportion de sujets	6,6%	44,0%	55,0%
Odds ratio par rapport au placebo (IC à 95%)		11,9 [5,3 ; 26,6]	18,6 [8,3 ; 41,7]
Valeur p		<0,0001	<0,0001
Volume à la première contraction involontaire du détrusor (ml), semaine 6 [b]			
Variation moyenne selon méthode MC (ET)	12,3 (14,7)	166,4 (14,4)	191,2 (14,6)
Différence par rapport au placebo (IC à 95%)		154,1 [116,0 ; 192,1]	178,9 [140,4 ; 217,5]
Valeur p		<0,0001	<0,0001
Pression maximale du détrusor pendant le stockage (cmH_2O), semaine 6 [b]			
Variation moyenne selon méthode MC (ET)	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2)	-35,4 (2,2)
Différence par rapport au placebo (IC à 95%)		-28,2 [-34,0 ; -22,3]	-30,4 [-36,3 ; -24,5]
Valeur p		<0,0001	<0,0001
Score I-QOL total [c], semaine 6			
Variation moyenne selon méthode MC (ET)	7,1 (1,8)	22,1 (1,8)	22,2 (1,7)

Différence par rapport au placebo (IC à 95%)		15,0 [10,4 ; 19,6]	15,1 [10,5 ; 19,7]
Valeur p		<0,0001	<0,0001

l-QOL = qualité de vie liée à l'incontinence ; MC = moindres carrés ; ET = erreur type
[a] La proportion des patients obtenant une réduction de l'état initial à la semaine 6 d'au moins 75% des épisodes d'incontinence était de respectivement 62,5% et 57,6% dans les groupes Dysport 600 U et 800 U, contre 15,0% dans le groupe placebo. Les proportions pour les groupes correspondants obtenant une réduction d'au moins 50 % étaient de 73,6% et 67,6%, contre 34,3%.
[b] En se basant sur la population urodynamique (N=447) car les paramètres urodynamiques spécifiques à l'étude n'ont pas été mesurés chez tous les patients : N=148 (placebo), N=153 (Dysport 600 U), N=146 (Dysport 800 U)
[c] L'échelle des scores totaux au questionnaire l-QOL varie entre 0 (problème maximal) et 100 (absence totale de problème). La différence minimale importante pour le score total l-QOL, rapportée au sein de la population présentant une hyperactivité neurogène du détrusor, est de 11 points. Des améliorations par rapport au placebo ont également été observées pour chaque score de domaine individuel (comportement limitant/d'évitement, impact psychosocial et embarras social)

Des améliorations par rapport au placebo de la variation par rapport à l'état initial ont également été observées dans les deux groupes Dysport pour le volume évacué par miction ainsi que pour le paramètre urodynamique de compliance du détrusor. En plus de la qualité de vie liée à la santé et spécifique à l'incontinence évaluée au moyen du questionnaire l-QOL, l'impression globale du patient de la réponse au traitement, mesurée au moyen de l'échelle d'évaluation à 7 points (allant de « beaucoup mieux » à « beaucoup moins bien »), indiquait une réponse significativement meilleure après le traitement par Dysport qu'avec le placebo.

Pour tous les critères d'évaluation d'efficacité, les patients présentaient une réponse cohérente avec un retraitement par Dysport ; 426, 217 et 76 sujets ont reçu au moins 1, 2 et 3 traitement(s) par Dysport. La réduction moyenne de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence à la semaine 6 pour l'ensemble des cycles de traitement par Dysport était de -21,2 à -22,3 pour Dysport 600 U et de -21,3 à -23,7 pour Dysport 800 U. Le délai médian jusqu'à un retraitement était de 39 à 47 semaines après avoir reçu le traitement initial par Dysport, même si plus de 40% des sujets n'ont reçu aucun retraitement au bout de 48 semaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune donnée fournie.

5.3 Données de sécurité précliniques

Administration intramusculaire (muscles striés).
Au cours d'une étude de toxicité chronique réalisée chez le rat avec une dose allant jusqu'à 12 unités par animal, aucun signe de toxicité systémique n'a été observé.
Au cours d'une étude de toxicité juvénile, aucun effet indésirable sur la croissance postnatale (incluant une évaluation du squelette) ou sur le développement reproducteur, neurologique et neurocomportemental, n'a été observé chez des rats ayant reçu un traitement hebdomadaire depuis l'âge de sevrage de 21 jours après la naissance jusqu'à l'âge de 13 semaines, soit un traitement comparable à celui utilisé chez des enfants âgés de 2 ans jusqu'à l'âge de jeune adulte (11 administrations sur 10 semaines, jusqu'à une posologie totale d'environ 33 U/kg).

Administration dans le détrusor
Au cours d'études de toxicité réalisées en administration unique chez les rats et les singes, aucun effet lié à la toxine botulique de type A n'a été trouvé dans la vessie à aucune des dose testées.
Aux doses supérieures aux NOAELs (No Observed Adverse Effect Levels ; doses sans effet indésirable observable) de 67 U/kg chez les rats et de 40 U/kg chez les singes, une perte de poids corporel, une diminution de l'activité et des signes de détresse respiratoire ont été signalés dans les deux espèces. Ces signes sont révélateurs de la toxicité systémique déjà observée au cours d'études non cliniques réalisées pour évaluer la sécurité de la toxine botulique de type A dans les muscles striés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Albumine humaine (125 microgrammes par flacon).
Lactose (2,5 mg par flacon).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La stabilité du produit conditionné est de 24 mois.

Après reconstitution, une stabilité a été mise en évidence pendant 24 heures entre 2-8°C. Pour des raisons microbiologiques, le produit doit être immédiatement utilisé. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, le temps et les conditions de conservation à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur, et la durée de conservation ne peut normalement pas dépasser 24 heures entre 2-8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conservation :
A conserver au réfrigérateur (entre 2-8°C).
Les flacons non ouverts de Dysport peuvent être utilisés après une exposition unique à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant une durée maximale de 72 heures. Passé ce délai, le flacon non ouvert doit être conservé au réfrigérateur (entre 2-8 °C) pour le reste de sa durée de conservation.
Ne pas congeler.
Le produit reconstitué, conservé entre 2-8°C doit être utilisé dans les 24 heures qui suivent sa préparation.
Après utilisation, la solution restante doit immédiatement être éliminée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1 ou 2 flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Pour utilisation et mode d’emploi : voir rubrique 4.2.

Après utilisation, la solution restante doit être immédiatement éliminée.
Immédiatement après avoir traité le patient, le résidu de Dysport éventuellement présent dans le flacon ou la seringue doit être inactivé au moyen d'une solution diluée d'hypochlorite (1% de chlore disponible). Tous les éléments doivent ensuite être éliminés conformément aux pratiques hospitalières standard.
Les quantités de Dysport qui restent dans le flacon ou la seringue ainsi que les flacons non utilisés peuvent être détruits en toute sécurité en les passant à l'autoclave avec une petite quantité d'eau.
Les taches de produit doivent être éliminées au moyen d'un tissu absorbant trempé dans une solution diluée d'hypochlorite.
Après reconstitution, le produit se présente sous la forme d'une solution claire, incolore et exempte de particules.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IPSEN sa
Treurenberg 2 - 4 boîte 4
1000 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE180521
LU: 2002020015

- Numéro national 0312493: 1 flacon
- Numéro national 0312509: 2 flacons

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 07/02/1997
Date de dernier renouvellement : 19/01/2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d’approbation : 01/2026