**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dysline, 300 U/VIAL, κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Αλλαντική τοξίνη τύπου Α\* 10 μονάδες \*\*/ 0,05 mL ανασυσταθέντος διαλύματος

Φιαλίδιο των 300 μονάδων

\* *Botulinum* type A toxin -haemagglutinin complex

\*\* Μία μονάδα (U) ορίζεται ως η διάμεση θανατηφόρος περιτοναϊκή δόση σε μύες (LD50).

Οι μονάδες του Dysline είναι ειδικές για το σκεύασμα και δεν είναι εναλλάξιμες με άλλα σκευάσματα αλλαντικής τοξίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκού χρώματος.

**4. Κλινικεσ πληροφοριεσ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Dysline ενδείκνυται για την προσωρινή βελτίωση της εμφάνισης των μέτριων έως έντονων μεσόφρυων γραμμών (κάθετες γραμμές μεταξύ των οφρύων), οι οποίες παρατηρούνται κατά τη συνοφρύωση, σε ενήλικους ασθενείς κάτω των 65 ετών, όταν η ένταση αυτών των γραμμών έχει σημαντικό ψυχολογικό αντίκτυπο στον ασθενή.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Οι μονάδες της αλλαντικής τοξίνης διαφέρουν ανάλογα με τα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι μονάδες του Dysline είναι ειδικές για το σκεύασμα και δεν είναι εναλλάξιμες με άλλα σκευάσματα αλλαντικής τοξίνης.

Το Dysline θα πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρούς με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία σε αυτή τη θεραπεία, οι οποίοι διαθέτουν τον απαιτούμενο εξοπλισμό.

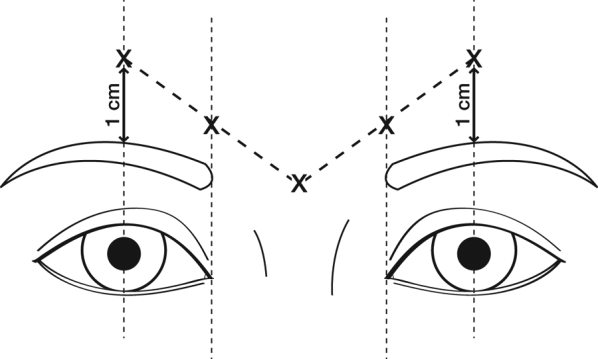
Μετά την ανασύσταση, το Dysline θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία ενός και μόνο ασθενούς, κατά τη διάρκεια μίας και μόνο συνεδρίας.

Πριν από την ένεση, το προϊόν πρέπει να ανασυσταθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στην Παράγραφο 6.6.

Αφαιρέστε οποιοδήποτε καλλυντικό και απολυμάνετε το δέρμα με ένα τοπικό αντισηπτικό.

Οι ενδομυϊκές ενέσεις θα πρέπει να γίνονται σε ορθή γωνία στο δέρμα, με τη χρήση μίας αποστειρωμένης βελόνης 29-30 gauge.

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 μονάδες (0,25 mL του ανασυσταθέντος διαλύματος) του Dysline διαιρεμένη σε 5 σημεία ένεσης. Σε καθένα από τα 5 σημεία, θα πρέπει να χορηγούνται ενδομυϊκά 10 μονάδες (0,05 mL του ανασυσταθέντος διαλύματος): 2 ενέσεις σε κάθε *επισκύνιο* μυ και μία στον *πυραμοειδή* μυ κοντά στη μετωπορρινική γωνία, όπως επιδεικνύεται πιο κάτω:



Τα ανατομικά σημεία μπορούν να ταυτοποιηθούν πιο εύκολα εάν παρατηρηθούν και ψηλαφηθούν κατά τη μέγιστη συνοφρύωση. Πριν από την ένεση, τοποθετήστε τον αντίχειρα ή τον δείκτη σταθερά κάτω από το χείλος του κόγχου, προκειμένου να ανασταλεί η εξαγγείωση κάτω από το χείλος του κόγχου. Κατά τη διάρκεια της ένεσης, η βελόνη θα πρέπει να έχει φορά προς τα άνω και κεντρικά. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος βλεφαρόπτωσης, αποφύγετε ενέσεις κοντά στον *ανελκτήρα μυ του άνω βλεφάρου*, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεγαλύτερα συμπλέγματα οφρύων-καθελκτήρων μυών (*έσω μoίρα τoυ κoγχικoύ σφιγκτήρα των βλεφάρω*ν - *depressor supercilii*). Οι ενέσεις στον επισκύνιο μυ θα πρέπει να πραγματοποιούνται στο κεντρικό μέρος του μυός, τουλάχιστον 1 cm πάνω από το χείλος του κόγχου. Το διάστημα της θεραπείας εξαρτάται από την αξιολόγηση της απάντησης του κάθε ασθενούς. Σε κλινικές μελέτες, η βέλτιστη επίδραση δείχθηκε για έως και 4 μήνες μετά την ένεση. Στους 5 μήνες, ορισμένοι ασθενείς συνέχιζαν να απαντούν στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας δεν θα πρέπει να είναι μικρότερα από τρεις μήνες.

Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας ή μειωμένη επίδραση μετά από επαναλαμβανόμενες ενέσεις, θα πρέπει να εφαρμόζονται εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι. Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας μετά από την πρώτη θεραπευτική συνεδρία, μπορούν να ληφθούν υπ’ όψιν οι ακόλουθες προσεγγίσεις:

* Ανάλυση των αιτιών της αποτυχίας, π.χ. έγχυση σε λάθος μύες, τεχνική της ένεσης και σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της τοξίνης.
* Επανεκτίμηση της χρησιμότητας της θεραπείας με αλλαντική τοξίνη Α.

Χρήση σε παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Dysline σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το Dysline αντενδείκνυται,

- Σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στην αλλαντική τοξίνη Α ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του σκευάσματος.

- Σε περίπτωση ύπαρξης μόλυνσης στις προτεινόμενες θέσεις ένεσης.

- Σε περίπτωση ύπαρξης βαριάς μυασθένειας, συνδρόμου Eaton Lambert ή πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Dysline θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ή έχουν κλινικές ενδείξεις έντονα ελλειμματικής νευρομυϊκής διαβίβασης. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη ευαισθησία σε παράγοντες όπως το Dysline, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη μυϊκή αδυναμία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες πιθανά σχετίζονται με την κατανομή των επιδράσεων της τοξίνης σε θέσεις απομακρυσμένες από το σημείο χορήγησης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια με την αλλαντική τοξίνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις μπορεί να εμφανίσουν υπερβολική μυϊκή αδυναμία.

Η ένεση του Dysline δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό δυσφαγίας και αναρρόφησης.

Θα πρέπει να προτείνεται στους ασθενείς ή σε αυτούς που τους φροντίζουν να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εμφάνισης δυσκολιών στην κατάποση, την ομιλία ή την αναπνευστική λειτουργία.

Η συνιστώμενη δόση και συχνότητα χορήγησης του Dysline δεν πρέπει να υπερβαίνονται.

Η μελέτη την ανατομίας του προσώπου του ασθενούς είναι απαραίτητη πριν από τη χορήγηση του Dysline. Η ασυμμετρία του προσώπου, η βλεφαρόπτωση, η εκτεταμένη χάλαση του δέρματος, οι ουλές και οποιεσδήποτε μεταβολές σε αυτή την ανατομία, ως αποτέλεσμα προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ’ όψιν.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Dysline χρησιμοποιείται σε περίπτωση ύπαρξης φλεγμονής στην (στις) προτεινόμενη(ες) θέση(εις) της ένεσης ή όταν ο στοχευόμενος μυς επιδεικνύει εκτεταμένη αδυναμία ή ατροφία.

Όπως και με όλες τις ενδομυϊκές ενέσεις, η θεραπεία με Dysline δεν συνιστάται σε ασθενείς με παρατεταμένο χρόνο ροής αίματος.

Ενέσεις σε συχνότερα μεσοδιαστήματα ή σε υψηλότερες δόσεις μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο σχηματισμού αντισωμάτων κατά της αλλαντικής τοξίνης. Κλινικά, ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της επακόλουθης θεραπείας.

Η επίδραση της χορήγησης διαφορετικών αλλαντικών νευροτοξινών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dysline είναι άγνωστη και πρέπει να αποφεύγεται.

Είναι υποχρεωτικό, το Dysline να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός και μόνο ασθενούς και μόνο κατά τη διάρκεια μίας και μόνο συνεδρίας. Η περίσσεια του αχρησιμοποίητου προϊόντος θα πρέπει να απορρίπτεται όπως περιγράφεται αναλυτικά στην παράγραφο 6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις θα πρέπει να λαμβάνονται για την προετοιμασία και τη χορήγηση του προϊόντος, καθώς επίσης και για την αδρανοποίηση και την απόρριψη του εναπομείναντος αχρησιμοποίητου διαλύματος (βλ. παράγραφο 6.6).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη θεραπεία με Dysline και αμινογλυκοσίδες ή άλλους παράγοντες που επιδρούν στη μετάδοση νευρομυϊκών σημάτων (π.χ. παράγοντες τύπου κουραρίου) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς η επίδραση της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α μπορεί να ενισχύεται.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης. Δεν έχουν αναφερθεί άλλες αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

**Κύηση**

Το Dysline δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

**Γαλουχία**

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το εάν το Dysline απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν συνιστάται η χρήση του Dysline κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος εντοπισμένης μυϊκής αδυναμίας ή οπτικών διαταραχών που συνδέονται με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και μπορούν να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περισσότεροι από 1900 ασθενείς έλαβαν Dysline σε διαφορετικές κλινικές μελέτες.

Σε κύριες κλινικές μελέτες, περισσότεροι από 1500 ασθενείς με εμφάνιση μέτριων έως έντονων μεσόφρυων γραμμών έχουν λάβει θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 50 μονάδων σε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μακροχρόνιες ανοιχτές μελέτες.

Σε κύριες διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονής δόσης, το 22,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση του Dysline (50U) και το 16,6% των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο, εμφάνισαν μία αντίδραση η οποία σχετίστηκε με τη θεραπεία, την τεχνική της ένεσης ή και τα δύο. Σε μακροχρόνια ανοιχτή μελέτη Φάσης ΙΙΙ, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν πολλαπλούς κύκλους ενέσεων, το 26% των ασθενών εμφάνισαν τουλάχιστον μία σχετιζόμενη αντίδραση μετά την πρώτη ένεση. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με τη θεραπεία / τεχνική της ένεσης αντιδράσεων μειώθηκε κατά τη διάρκεια των επαναλαμβανόμενων κύκλων.

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες σχετιζόμενες αντιδράσεις είναι κεφαλαλγία και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Γενικά, οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία / τεχνική της ένεσης αντιδράσεις εμφανίζονται εντός της πρώτης εβδομάδας μετά τις ενέσεις και είναι παροδικές. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και ήταν αναστρέψιμες.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές (≥1/10). Συχνές (≥1/100 έως <1/10). Μη συχνές (≥1/1000 έως <1/100). Σπάνιες (≥1/10000 έως <1/1000). Πολύ σπάνιες (<1/10000). Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |
| --- | --- |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Πολύ Συχνές  Κεφαλαλγία  Συχνές  Πάρεση προσώπου (κατά κύριο λόγο αναφέρεται στην πάρεση των οφρύων)  Μη συχνές  Ζάλη |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Συχνές  Ασθενωπία, βλεφαρόπτωση, Οίδημα βλεφάρου, Αύξηση της δακρύρροιας, Ξηροφθαλμία, Σύσπαση μυών (σύσπαση των μυών γύρω από τους οφθαλμούς)  Μη συχνές  Οπτικές διαταραχές, Θάμβος όρασης, Διπλωπία  Σπάνιες  Κινητικές διαταραχές των οφθαλμών |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Μη συχνές  Κνησμός, Εξάνθημα  Σπάνιες  Κνίδωση |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πολύ Συχνές  Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. ερύθημα, οίδημα, ερεθισμός, εξάνθημα, κνησμός, παραισθησία, πόνος, δυσφορία, τσίμπημα και εκχύμωση) |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Μη συχνές  Υπερευαισθησία |

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες προκύπτουν από την κατανομή των επιδράσεων της τοξίνης σε θέσεις απομακρυσμένες από το σημείο χορήγησης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια με την αλλαντική τοξίνη (υπερβολική μυϊκή αδυναμία, δυσφαγία, πνευμονία από εισρόφηση), σε ορισμένες περιπτώσεις με μοιραία κατάληξη (βλ. παρ. 4.4)

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: [http://](NULL)www.eof.gr).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπήρξαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

Υπερβολικές δόσεις αλλαντικής τοξίνης μπορεί να προκαλέσουν νευρομυϊκή αδυναμία με ποικιλία συμπτωμάτων. Μπορεί να είναι απαραίτητη η υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας όταν οι υπερβολικές δόσεις προκαλούν παράλυση των αναπνευστικών μυών. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται ιατρικά για συμπτώματα εκτεταμένης μυϊκής αδυναμίας ή μυϊκής παράλυσης. Θα πρέπει να χορηγείται συμπτωματική θεραπεία, εάν κρίνεται απαραίτητο.

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας μπορεί να μην εμφανιστούν αμέσως μετά από την ένεση.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής σε νοσοκομείο για τους ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα δηλητηρίασης από την αλλαντική τοξίνη Α (π.χ. συνδυασμός μυϊκής αδυναμίας, βλεφαρόπτωσης, διπλωπίας, διαταραχών κατάποσης και ομιλίας ή πάρεσης των αναπνευστικών μυών).

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα μυοχαλαρωτικά, περιφερικά δρώντες παράγοντες

Κωδικός ATC: M03AX01

Η κύρια φαρμακοδυναμική δράση της τοξίνης τύπου Α του βακτηριδίου *Clostridium botulinum* οφείλεται στη βιοχημική απονεύρωση του υπό θεραπεία μυός η οποία οδηγεί σε μετρήσιμη μείωση του συνολικού μυϊκού δυναμικού δράσης, προκαλώντας μία εντοπισμένη μείωση ή παράλυση της δράσης του μυός.

**Κλινικά δεδομένα**

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Dysline, περισσότεροι από 2600 ασθενείς εντάχθηκαν σε διαφορετικές κλινικές μελέτες.

Στις κλινικές μελέτες, 1907 ασθενείς με μέτριες έως έντονες μεσόφρυες γραμμές έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 50 Μονάδων. Από αυτούς, 305 έλαβαν θεραπεία με 50U σε δύο κύριες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης ΙΙΙ και 1200 έλαβαν θεραπεία με 50U σε μία μακροχρόνια ανοιχτή μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης Φάσης ΙΙΙ. Οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε μελέτες υποστηρικτικές και κυμαινόμενης δόσης.

Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της απάντησης ήταν 2 έως 3 ημέρες μετά τη θεραπεία, με τη μέγιστη δράση να παρατηρείται κατά την ημέρα 30. Και στις δύο κύριες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης ΙΙΙ, οι ενέσεις του Dysline μείωσαν σημαντικά την ένταση των μεσόφρυων γραμμών για έως και 4 μήνες. Η επίδραση ήταν ακόμη σημαντική και μετά από 5 μήνες σε μία από τις δύο κύριες μελέτες.

Η αξιολόγηση των ερευνητών έδειξε ότι τριάντα ημέρες μετά την ένεση, το 90% (273/305) των ασθενών είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία (επιδείκνυαν ήπιες ή καθόλου μεσόφρυες γραμμές στη μέγιστη συνοφρύωση), συγκριτικά με το 3% (4/153) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Πέντε μήνες μετά την ένεση, το 17% (32/190) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το Dysline ανταποκρίνονταν ακόμη στη θεραπεία σε σύγκριση με το 1% (1/92) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη συγκεκριμένη μελέτη. Η αυτοαξιολόγηση των ασθενών κατά τη μέγιστη συνοφρύωση μετά από 30 ημέρες έδωσε ένα ποσοστό ανταπόκρισης 82% (251/305) για εκείνους που έλαβαν Dysline και 6% (9/153) για εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μία κύρια μελέτη Φάσης ΙΙΙ αξιολογήθηκε το ποσοστό των ασθενών που επιδείκνυαν μία βελτίωση δύο βαθμών κατά τη μέγιστη συνοφρύωση και σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή βρέθηκε 77% (79/103).

Ένα υποσύνολο 177 ασθενών είχαν μέτριες ή έντονες μεσόφρυες γραμμές σε κατάσταση ηρεμίας πριν από τη θεραπεία. Η αξιολόγηση αυτού του πληθυσμού από τους ερευνητές, 30 ημέρες μετά τη θεραπεία, έδειξε ότι θεωρήθηκε ότι απάντησε το 71% (125/177) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Dysline, έναντι του 10% (8/78) των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Η μακροχρόνια ανοιχτή μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης έδειξε ότι ο διάμεσος χρόνος των 3 ημερών έως την έναρξη της ανταπόκρισης διατηρήθηκε σε όλους τους επαναλαμβανόμενους δοσολογικούς κύκλους. Το ποσοστό των ανταποκριθέντων κατά τη μέγιστη συνοφρύωση, όπως προσδιορίστηκε από τους ερευνητές κατά την ημέρα 30, διατηρήθηκε στους επαναλαμβανόμενους κύκλους (με εύρος από 80% έως 91% στους 5 κύκλους). Το ποσοστό των ανταποκριθέντων σε κατάσταση ηρεμίας στους επαναλαμβανόμενους δοσολογικούς κύκλους συμφωνεί επίσης με τις μελέτες μονής δόσης, με το 56% έως 74% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Dysline να θεωρείται από τους ερευνητές ότι ανταποκρίθηκε τριάντα ημέρες μετά τη θεραπεία.

Κανένα από τα κλινικά τελικά σημεία δεν συμπεριελάμβανε μία αντικειμενική εκτίμηση της ψυχολογικής επίπτωσης.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το Dysline δεν αναμένεται να εμφανίζεται στο περιφερικό αίμα σε μετρήσιμα επίπεδα μετά την ενδομυϊκή ένεση στη συνιστώμενη δόση. Συνεπώς δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για το Dysline.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια, σε υψηλές δόσεις παρατηρήθηκε σοβαρή τοξικότητα στη μητέρα σχετιζόμενη με απώλεια του εμφυτεύματος. Σε δόσεις που αντιστοιχούσαν με 60 έως 100 φορές πολλαπλάσιες της ανθρώπινης συνιστώμενης δόσης (50U) σε κουνέλια και αρουραίους αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε εμβρυϊκή τοξικότητα. Δεν έχουν παρατηρηθεί τερατογόνες επιδράσεις σε αυτά τα είδη. Στους αρουραίους, η γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών μειώθηκε λόγω μειωμένου ζευγαρώματος που οφειλόταν στη μυϊκή παράλυση σε υψηλές δόσεις.

Σε μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας η οποία διεξήχθηκε σε αρουραίους, δεν σημειώθηκε κάποια ένδειξη συστηματικής τοξικότητας σε δόσεις αντίστοιχες με 75 φορές την ανθρώπινη συνιστώμενη δόση (50U), διαιρεμένη ισοδύναμα ανάμεσα στους δεξιούς και τους αριστερούς γλουτιαίους μύες.

Μελέτες οξείας τοξικότητας, χρόνιας τοξικότητας και τοπικής ανοχής στο σημείο της ένεσης δεν κατέδειξαν ασυνήθεις ανεπιθύμητες τοπικές ή συστηματικές αντιδράσεις σε δοσολογικά επίπεδα με κλινική σημασία.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Human Albumin

Lactose Monohydrate

**6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να συνδυάζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 έτη.

Ανασυσταθέν διάλυμα:

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση, 4 ώρες σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C - 8°C).

Να μην καταψύχεται.

Για τη φύλαξη του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Υάλινο φιαλίδιο τύπου Ι χωρητικότητας 3 mL. Πώμα λυοφιλοποίησης 13 mm από βρωμιούχο βουτύλιο επιπωματισμένο με επίπωμα αλουμινίου 13 mm με κεντρική οπή.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 ή 2 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στην αγορά.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την απόρριψη και άλλοι χειρισμοί**

Οι οδηγίες για τη χρήση, τον χειρισμό και την απόρριψη θα πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά.

Η ανασύσταση θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα ως προς τις άσηπτες συνθήκες.

Το Dysline πρέπει να ανασυστάται με τη χρήση 1,5 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ mL (0,9%). Έτσι προκύπτει ένα διαυγές διάλυμα το οποίο περιέχει 200 μονάδες της δραστικής ουσίας ανά mL, με συγκέντρωση 10U ανά 0,05 mL ανασυσταθέντος διαλύματος.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΜΟΛΥΣΜΕΝΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

Αμέσως μετά τη χρήση και πριν από την απόρριψη, η ποσότητα του ανασυσταθέντος Dysline (στο φιαλίδιο ή στη σύριγγα) που δεν έχει χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να αδρανοποιείται με 2 mL αραιού διαλύματος υποχλωριώδους νατρίου 0,55 ή 1% (διάλυμα Dakin).

Τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, οι σύριγγες και τα υλικά δεν πρέπει να αδειάζονται και πρέπει να απορρίπτονται στους κατάλληλους κάδους. Η απόρριψή τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές προδιαγραφές.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΤΥΧΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΛΛΑΝΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ

* Εάν το προϊόν χυθεί θα πρέπει να σκουπίζεται, στην περίπτωση της σκόνης με τη χρήση απορροφητικού υλικού εμποτισμένου σε διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (χλωρίνη) και στην περίπτωση του ανασυσταθέντος προϊόντος με ξηρό απορροφητικό υλικό.
* Οι μολυσμένες επιφάνειες θα πρέπει να καθαρίζονται με τη χρήση απορροφητικού υλικού εμποτισμένου με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (χλωρίνη) και στη συνέχεια να στεγνώνονται.
* Εάν ένα φιαλίδιο σπάσει, ενεργήστε όπως αναφέρεται πιο πάνω συλλέγοντας προσεκτικά τα κομμάτια σπασμένου γυαλιού και σκουπίζοντας το προϊόν, προσέχοντας να μην κόψετε το δέρμα σας.
* Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε την προσβληθείσα περιοχή με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (χλωρίνη) και στη συνέχεια ξεπλύνετε με άφθονο νερό.
* Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με τα μάτια, ξεπλύνετε σχολαστικά με άφθονο νερό ή με ένα οφθαλμικό διάλυμα.
* Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με κάποια πληγή ή με κάποιο σημείο στο οποίο υπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος, (π.χ. κόψιμο, σκάσιμο), ξεπλύνετε σχολαστικά με άφθονο νερό και λάβετε τα κατάλληλα ιατρικά μέτρα αντίστοιχα με τη δόση που χορηγήθηκε.

Οι οδηγίες αυτές για τη χρήση, τον χειρισμό και την απόρριψη θα πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΙΡSΕΝ ΕΠΕ, Αγ. Δημητρίου 63, Άλιμος 17456 – Αθήνα

Τηλ: 210-9858930

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**