

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

Dysport[®] 500 U/VIAL κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

	<u>ανά vial</u>
Δραστικό συστατικό:	
<i>Clostridium Botulinum</i> type A toxin- haemagglutinin complex	500 U*
Έκδοχα:	
Albumin	0,125 mg
Lactose	2,5 mg

* U = UNIT OF ACTIVITY, 1 ng = 40 U,

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκού χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις:

Το Dysport ενδείκνυται για:

- Την επιμένουσα σοβαρή πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία η οποία παρεμποδίζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και δεν ανταποκρίνεται σε τοπική θεραπεία.
- Τη συμπτωματική αντιμετώπιση της εστιακής σπαστικότητας η οποία επηρεάζει τα άνω άκρα σε ενήλικες ασθενείς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση
- Τη συμπτωματική αντιμετώπιση της εστιακής σπαστικότητας της ποδοκνημικής άρθρωσης σε ενήλικες ασθενείς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση
- Τη συμπτωματική αντιμετώπιση της εστιακής σπαστικότητας των άνω άκρων σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση, ηλικίας δύο ετών και άνω.
- Τη δυσμορφία από δυναμική ιπποποδία, λόγω σπαστικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση, δύο ετών ή μεγαλύτερους
- Το σπαστικό ραιβόκρανο σε ενήλικες.
- Το βλεφαρόσπασμο σε ενήλικες.
- Τον ημίσπασμο του προσώπου σε ενήλικες.
- Την αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων σε ενήλικες με νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα, λόγω κάκωσης του νωτιαίου μυελού (τραυματικής ή μη τραυματικής) ή πολλαπλής σκλήρυνσης, οι οποίοι εκτελούν τακτικά καθαρούς διαλείποντες καθετηριασμούς.

Σημείωση:

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Dysport, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί ότι υπάρχουν και άλλες θεραπευτικές επιλογές (ιατρικά, χειρουργικά) και ότι δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς στη θεραπεία με το Dysport. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν μόνο μερική ανακούφιση των συμπτωμάτων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Οι μονάδες είναι ειδικές για το σκεύασμα και δεν ταυτίζονται με τις μονάδες άλλων σκευασμάτων αλλαντικής τοξίνης.

Εκπαίδευση:

Το Dysport πρέπει να χορηγείται μόνο από κατάλληλα εκπαιδευμένους γιατρούς.

Το εκτεθειμένο κεντρικό τμήμα του ελαστικού πώματος πρέπει να καθαρισθεί με οινόπνευμα αμέσως πριν τη διάτρηση του διαφράγματος. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία στείρα βελόνη 23 ή 25 G.

Οδηγίες ανασύστασης για το φιαλίδιο 500U. Αυτοί οι όγκοι παράγουν συγκεντρώσεις ειδικές για κάθε ένδειξη.

Προκύπτουσα Δόση U/mL	Διαλύτης* για το φιαλίδιο 500U
500 U	1 mL
200 U	2.5 mL
100 U	5 mL

*Ενέσιμο διάλυμα 0,9% NaCl χωρίς συντηρητικό

Για αναλυτικές οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Για την παιδιατρική σπαστικότητα άνω και κάτω άκρου, όπου η δόση χορηγείται με τη χρήση μονάδας ανά σωματικό βάρος, μπορεί να απαιτείται περαιτέρω αραίωση προκειμένου να επιτευχθεί ο τελικός όγκος

Επιμένουσα σοβαρή πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία:

Δοσολογία

Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 100 μονάδες ανά μασχάλη. Εάν δεν επιτευχθεί το αναμενόμενο αποτέλεσμα, μπορούν σε επόμενες ενέσεις να χορηγηθούν έως 200 μονάδες ανά μασχάλη. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 μονάδες ανά μασχάλη.

Η περιοχή της ένεσης πρέπει να καθοριστεί εκ των προτέρων με χρήση της δοκιμασίας ιωδίου-αμύλου. Οι μασχάλες πρέπει να είναι καθαρές και να έχουν απολυμανθεί. Χορηγούνται ενδοδερμικές ενέσεις σε δέκα σημεία, 10 μονάδες ανά σημείο (100 μονάδες ανά μασχάλη). Το χρονικό διάστημα για τις επόμενες χορηγήσεις πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση, όταν η εφίδρωση του ασθενούς έχει επανέλθει στην προηγούμενη κατάσταση, αλλά όχι συχνότερα από 12 εβδομάδες. Υπάρχουν δεδομένα για αθροιστικό αποτέλεσμα των επαναλαμβανόμενων χορηγήσεων και κατά συνέπεια το χρονικό διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

Το μέγιστο αποτέλεσμα πρέπει να παρατηρηθεί έως την δεύτερη εβδομάδα μετά τις ενέσεις. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η συνιστώμενη δόση θα προκαλέσει επαρκή καταστολή της εφίδρωσης για περίπου 48 εβδομάδες.

Παιδιά και έφηβοι: Δεν έχει δείχθει η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Dysport στη θεραπεία της μασχαλιαίας υπεριδρωσίας στα παιδιά και τους εφήβους.

Τρόπος χορήγησης

Για τη θεραπεία της μασχαλιαίας υπεριδρωσίας, το Dysport 500U ανασυστάται με 2,5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9% w/v) για να παρασκευαστεί άχρωμο διάλυμα

που περιέχει 200 μονάδες Dysport ανά ml και χορηγείται με ενδοδερμικές ενέσεις όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Συμπτωματική αντιμετώπιση της εστιακής σπαστικότητας ενήλικες ασθενείς:

Άνω Άκρο

Δοσολογία

Η δοσολογία στην αρχική και τις επόμενες συνεδρίες χορήγησης θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει του μεγέθους, του αριθμού και της εντόπισης των εμπλεκόμενων μυών, του βαθμού σπαστικότητας, της παρουσίας τοπικής μυϊκής αδυναμίας, της απάντησης του ασθενούς σε προηγούμενη χορήγηση και/ή του ιστορικού ανεπιθύμητων ενεργειών με το Dysport. Σε κλινικές μελέτες δόσεις των 500U και 1000U κατανεμήθηκαν μεταξύ των επιλεγμένων μυών σε δεδομένη συνεδρία χορήγησης όπως εμφανίζεται κατωτέρω.

Δόσεις μεγαλύτερες από 1000U και μέχρι 1500U μπορούν να χορηγηθούν όταν επίσης γίνει έγχυση στους μύες των ώμων.

Γενικά, δεν πρέπει να χορηγείται άνω του 1 mL σε κάθε μεμονωμένο σημείο ένεσης. Δόσεις DYSPORT που υπερβαίνουν τις 1500U δεν ερευνήθηκαν στη θεραπεία της σπαστικότητας των άνω άκρων σε ενήλικες.

Εμπλεκόμενοι μύες	Συνιστώμενη δόση DYSPORT (U)
Κερκιδικός καμπτήρ του καρπού (ΚΚΚ)	100-200 U
Ωλένιος καμπτήρ του καρπού (ΩΚΚ)	100-200 U
Εν τω βάθει καμπτήρ των δακτύλων (ΒΚΔ)	100-200 U
Επιπολής καμπτήρ των δακτύλων (ΕΚΔ)	100-200 U
Μακρός καμπτήρ του αντίχειρα (ΜΚΑ)	100-200 U
Προσαγωγός αντίχειρα (ΠΑ)	25-50 U
Βραχιόνιος	200-400 U
Βραχιονοκερκιδικός	100-200 U
Δικέφαλος βραχιόνιος (ΔΒ)	200-400 U
Πρηνιστής στρογγύλος (ΠΣ)	100-200 U
Τρικέφαλος βραχιόνιος (ΤΒ) (μακρά κεφαλή)	150-300 U
Μείζων θωρακικός (ΜΘ)	150-300 U
Υποπλάτιος	150-300 U
Πλατύς ραχιαίος (ΠΡ)	150-300 U

Αν και η πραγματική θέση του σημείου της ένεσης θα καθορίζεται με ψηλάφηση, προτείνεται για τη στόχευση των σημείων ένεσης η χρήση τεχνικής καθοδήγησης της ένεσης π.χ. ηλεκτρομυογραφία, ηλεκτρική διέγερση ή υπέρηχος.

Επαναληπτική χορήγηση του Dysport πρέπει να γίνεται όταν το αποτέλεσμα της προηγούμενης ένεσης έχει μειωθεί, αλλά όχι πριν από τις 12 εβδομάδες μετά την τελευταία χορήγηση. Στην πλειοψηφία των ασθενών στις κλινικές μελέτες έγινε επαναληπτική χορήγηση μεταξύ 12-16 εβδομάδων. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς είχαν μία μεγαλύτερη διάρκεια απάντησης π.χ. 20 εβδομάδες. Ο βαθμός και το πρότυπο της μυϊκής σπαστικότητας μπορεί να απαιτήσουν αλλαγές στη δόση του Dysport και των μυών που θα ενεθούν.

Κλινική βελτίωση μπορεί να αναμένεται μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση του Dysport.

Κάτω άκρο

Δοσολογία

Δόσεις έως και 1500U μπορεί να χορηγηθούν ενδομυϊκά σε μια ενιαία συνεδρία. Η ακριβής δοσολογία στην αρχική και διαδοχικές συνεδρίες θα πρέπει να προσαρμόζονται σε κάθε άτομο με βάση το μέγεθος και τον αριθμό των μυών που εμπλέκονται, τη σοβαρότητα της σπαστικότητας, λαμβάνοντας επίσης υπόψη την παρουσία τοπικής μυϊκής αδυναμίας και την ανταπόκριση του ασθενούς σε προηγούμενη θεραπεία. Ωστόσο, η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει 1500U. Γενικά, δεν πρέπει να χορηγείται περισσότερο από 1 mL σε οποιοδήποτε μεμονωμένο σημείο ένεσης.

Μυς	Συνιστώμενη Δόση DYSPORT (U)	Αριθμός σημείων ένεσης ανά μυ
Απώ		
Υποκνημίδιος	300 – 550 U	2 - 4
Γαστροκνήμιος		
Μεσαία Κεφαλή	100 – 450 U	1 - 3
Πλαγία Κεφαλή	100 – 450 U	1 - 3
Οπίσθιος κνημιαίος	100 – 250 U	1 - 3
Μακρύς καμπτήρ δακτύλων	50 – 200 U	1 - 2
Βραχύς καμπτήρ δακτύλων	50 – 200 U	1 - 2
Μακρύς καμπτήρ μεγάλου δακτύλου ποδιού	50 – 200 U	1 - 2
Βραχύς καμπτήρ μεγάλου δακτύλου ποδιού	50 – 100 U	1 - 2

Ο βαθμός και ο τύπος της μυϊκής σπαστικότητας κατά τη χρονική στιγμή της εκ νέου ένεσης μπορεί να απαιτήσει τροποποιήσεις της δόσης του DYSPORT και των μυών στους οποίους θα εγχυθεί.

Παρά το γεγονός ότι η ακριβής θέση της ένεσης μπορεί να προσδιοριστεί με ψηλάφηση, η χρήση τεχνικών καθοδήγησης της ένεσης, όπως ηλεκτρομυογραφίας, ηλεκτρικής διέγερσης ή υπέρηχου, συνιστάται για να βοηθήσει τον ακριβή καθορισμό των σημείων ένεσης.

Επανάληψη αγωγής με DYSPORT θα πρέπει να γίνεται κάθε 12-16 εβδομάδες, ή αργότερα όπως απαιτείται, σύμφωνα με την επανεμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων και όχι νωρίτερα από 12 εβδομάδες μετά την προηγούμενη ένεση.

Άνω και Κάτω Άκρα

Εάν απαιτείται χορήγηση στα άνω και κάτω άκρα κατά τη διάρκεια της ίδιας συνεδρίας, η δόση του DYSPORT που θα ενεθεί σε κάθε άκρο πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με τις ατομικές ανάγκες, χωρίς να υπερβαίνει μια συνολική δόση 1500U.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών), η κλινική εμπειρία δεν έχει ανιχνεύσει διαφορές στην απάντηση σε σχέση με νεότερους ενήλικες ασθενείς. Γενικά, οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εκτίμηση της ανοχής του Dysport, λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας συνοδών παθήσεων και άλλης φαρμακευτικής αγωγής.

Τρόπος χορήγησης

Για τη αντιμετώπιση της εστιακής σπαστικότητας του άνω και κάτω άκρου σε ενήλικες, το Dysport ανασυστάται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% για να παρασκευαστεί

άχρωμο διάλυμα που περιέχει είτε 100 U/ml είτε 200 U/ml ή 500 U/ml. Το Dysport χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση στους μύες που αναφέρονται ανωτέρω.

Εστιακή σπαστικότητα σε παιδιά ηλικίας δύο ετών και άνω

Δυσμορφία από δυναμική ιπποποδία, λόγω σπαστικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση:

Δοσολογία

Η δοσολογία σε αρχικές και επαναλαμβανόμενες θεραπευτικές συνεδρίες πρέπει να προσαρμόζεται ατομικά σύμφωνα με το μέγεθος, τον αριθμό και τη θέση των μυών που επηρεάζονται, την σοβαρότητα της σπαστικότητας, την παρουσία τοπικής μυϊκής αδυναμίας, την απάντηση του ασθενούς σε προηγούμενη θεραπεία και το ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών σε αλλαντικές τοξίνες.

Η μέγιστη συνολική δόση του DYSPOORT χορηγούμενη ανά θεραπευτική συνεδρία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 15 μονάδες/kg για ενέσεις ενός κάτω άκρου ή 30 μονάδες/kg για ενέσεις δύο κάτω άκρων. Επιπρόσθετα, η συνολική δόση DYSPOORT ανά συνεδρία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1000 μονάδες ή τις 30 μονάδες/kg, όποια από τις δύο είναι χαμηλότερη. Η συνολική χορηγούμενη δόση πρέπει να διαιρείται μεταξύ των επηρεαζόμενων σπαστικών μυών των κάτω άκρων. Όταν είναι δυνατόν, η δόση πρέπει να κατανέμεται σε περισσότερες από 1 θέσεις ένεσης σε οποιοδήποτε μεμονωμένο μυ. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερα από 0,5 mL DYSPOORT σε οποιαδήποτε μεμονωμένη θέση ένεσης. Για τη συνιστώμενη δοσολογία ανατρέξτε στον κατωτέρω πίνακα

Μυς	Συνιστώμενη έκταση δόσης ανά μυ ανά πόδι (U/kg Σωματικού Βάρους)	Αριθμός σημείων ένεσης ανά μυ
Άπο		
Γαστροκνήμιος	5 έως 15 U/kg	Έως 4
Πελματιαίος	4 έως 6 U/kg	Έως 2
Οπίσθιος κνημιαίος	3 έως 5 U/kg	Έως 2
Συνολική δόση	Έως 15 U/kg/πόδι	

Αν και η συγκεκριμένη θέση των σημείων ένεσης μπορεί να καθοριστεί με ψηλάφηση, για τη στόχευση των σημείων ένεσης συνιστάται η χρήση τεχνικής υποβοηθούμενης ένεσης, π.χ. ηλεκτρομυογραφία, ηλεκτρική διέγερση ή υπέρηχοι.

Επαναλαμβανόμενη θεραπεία με DYSPOORT μπορεί να χορηγείται όταν η επίδραση προηγούμενης ένεσης έχει μειωθεί, αλλά όχι νωρίτερα από 12 εβδομάδες μετά από προηγούμενη ένεση. Στη πλειοψηφία των ασθενών σε κλινικές μελέτες επαναχορηγήθηκε θεραπεία σε διάστημα μεταξύ 16-22 εβδομάδες, όμως ορισμένοι ασθενείς είχαν μακρύτερη διάρκεια απάντησης, π.χ. 28 εβδομάδες. Ο βαθμός και ο τύπος της μυϊκής σπαστικότητας κατά τον χρόνο της επανένεσης μπορεί να απαιτεί διαφοροποιήσεις στη δόση του DYSPOORT και στους μύες που θα ενεθούν.

Εστιακή σπαστικότητα των άνω άκρων σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση

Δοσολογία

Η δοσολογία σε αρχικές και διαδοχικές θεραπευτικές συνεδρίες πρέπει να προσαρμόζεται στο άτομο με βάση το μέγεθος, τον αριθμό και τη θέση των μυών που εμπλέκονται, τη σοβαρότητα της σπαστικότητας, την παρουσία τοπικής μυϊκής αδυναμίας, την απόκριση του ασθενούς σε προηγούμενη θεραπεία ή / και το ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών με βοτουλινικές τοξίνες.

Η μέγιστη δόση Dysport που χορηγείται ανά θεραπευτική συνεδρία όταν ενίεται ετερόπλευρα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 16 U / kg ή τα 640 U, όποια από τις δύο είναι χαμηλότερη. Όταν ενίεται αμφοτερόπλευρα, η μέγιστη δόση Dysport ανά θεραπευτική συνεδρία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 21 U / kg ή τα 840 U, όποια από τις δύο είναι χαμηλότερη.

Η συνολική χορηγούμενη δόση πρέπει να διαιρείται μεταξύ των προσβεβλημένων σπαστικών μυών του άνω άκρου (-ων). Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερα από 0,5 ml Dysport σε οποιοδήποτε σημείο της ένεσης. Δείτε τον παρακάτω πίνακα για τη συνιστώμενη δοσολογία:

Δοσολογία Dysport ανά μυ για παιδιατρική σπαστικότητα άνω άκρου

Μυς	Συνιστώμενο εύρος δοσολογίας ανά μυ ανά άνω άκρο (U/kg Σωματικού Βάρους)	Αριθμός σημείων ένεσης ανά μυ
βραχιόνιος	3 to 6 U/kg	Έως 2
βραχιονοκερκιδικός	1.5 to 3 U/kg	1
δικέφαλος βραχιόνιος	3 to 6 U/kg	Έως 2
πρηνιστής στρογγυλός	1 to 2 U/kg	1
τετράγωνος πρηνιστής	0.5 to 1 U/kg	1
κερκιδικός καμπτήρ του καρπού	2 to 4 U/kg	Έως 2
ωλένιος καμπτήρ του καρπού	1.5 to 3 U/kg	1
εν τω βάθει κοινός καμπτήρ των δακτύλων	1 to 2 U/kg	1
επιπολής κοινός καμπτήρ των δακτύλων	1.5 to 3 U/kg	Έως 4
βραχύς καμπτήρ του αντίχειρα/αντιθετικός του αντίχειρα	0.5 to 1 U/kg	1
προσαγωγός αντίχειρα	0.5 to 1 U/kg	1
Συνολική δόση	Έως 16 U/kg σε ένα μόνο άνω άκρο (και να μην υπερβαίνει τα 21 U / kg εάν ενίονται και τα δύο άνω άκρα)	

Αν και η πραγματική θέση των σημείων ένεσης μπορεί να προσδιοριστεί με ψηλάφηση συνιστάται η χρήση τεχνικής καθοδήγησης για ένεση, π.χ. ηλεκτρομυογραφία, ηλεκτρική διέγερση ή υπέρηχος για τη στόχευση των σημείων ένεσης.

Η επανάληψη της θεραπείας Dysport πρέπει να χορηγείται όταν το αποτέλεσμα μιας προηγούμενης ένεσης έχει μειωθεί, αλλά όχι νωρίτερα από 16 εβδομάδες μετά την προηγούμενη ένεση. Η πλειονότητα των ασθενών στην κλινική μελέτη επανέλαβαν τη θεραπεία μεταξύ 16-28 εβδομάδες ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη διάρκεια απόκρισης, δηλαδή 34 εβδομάδες ή περισσότερο. Ο βαθμός και το πρότυπο της μυϊκής σπαστικότητας κατά τη στιγμή της επανέγχυσης μπορεί να απαιτήσει αλλαγές στη δόση του Dysport και στους μύες που πρέπει να ενεθούν.

Εστιακή σπαστικότητα σε έδαφος δυσμορφίας από δυναμική υποποδία και των άνω άκρων σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση.

Δοσολογία

Κατά τη θεραπεία συνδυασμένης άνω και κάτω σπαστικότητας σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, ανατρέξτε στην ενότητα δοσολογίας για την ατομική ένδειξη, δηλαδή τη θεραπεία εστιακής σπαστικότητας των άνω άκρων ή τη δυσμορφία από δυναμική υποποδία σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση. Η δόση προς έγχυση του Dysport για ταυτόχρονη θεραπεία δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνολική δόση ανά θεραπευτική συνεδρία 30 U / kg ή 1000 U, όποια από τις δύο είναι χαμηλότερη.

Η επανάληψη της θεραπείας των άνω και κάτω άκρων συνδυαστικά θα πρέπει να εξετάζεται όταν η επίδραση της προηγούμενης ένεσης έχει μειωθεί, αλλά όχι νωρίτερα από διάστημα 12 έως 16 εβδομάδων μετά την προηγούμενη θεραπευτική συνεδρία. Ο βέλτιστος χρόνος επανάληψης θεραπείας θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την ατομική πρόοδο και την απόκριση στη θεραπεία.

Τρόπος χορήγησης

Κατά τη θεραπεία της εστιακής σπαστικότητας της δυσμορφίας από δυναμική υποποδία ή του άνω άκρου που σχετίζεται με εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά ή συνδυασμό και των δύο, το Dysport ανασυστάται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,9% w/v) (βλέπε επίσης παράγραφο 6.6) και χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση όπως περιγράφεται παραπάνω.

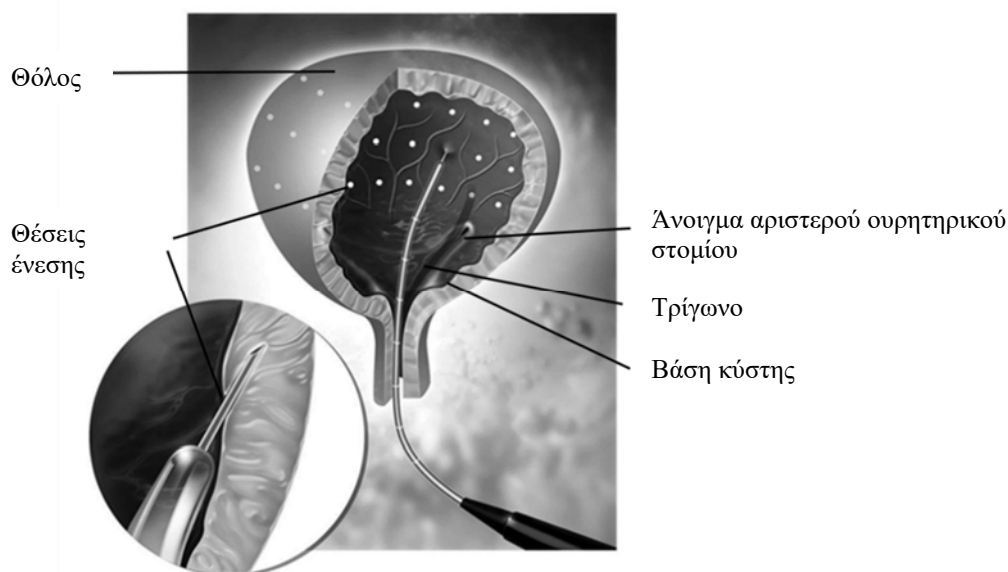
Ακράτεια ούρων λόγω νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 U. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή σε ασθενείς με σοβαρή εμφάνιση της νόσου (π.χ. ανάλογα με τη σοβαρότητα των σημείων και συμπτωμάτων ή/και τις ουροδυναμικές παραμέτρους), μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση των 800 U.

Το Dysport πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που εκτελούν τακτικά καθαρούς διαλείποντες καθετηριασμούς.

Η συνολική χορηγούμενη δόση θα πρέπει να διαιρείται σε 30 ενδοεξωστηριακές ενέσεις, ομοιόμορφα κατανεμημένες σε όλο τον εξωστήρα μυ, αποφεύγοντας το τρίγωνο. Το Dysport ενίεται μέσω εύκαμπτου ή άκαμπτου κυστεοσκοπίου και κάθε ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε βάθος περίπου 2 mm με έγχυση 0,5 ml σε κάθε θέση. Για την τελική ένεση, θα πρέπει να ενίονται περίπου 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ώστε να διασφαλιστεί ότι παρέχεται η πλήρης δόση.



Τα προφυλακτικά αντιβιοτικά πρέπει να ξεκινούν σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες και πρωτόκολλα ή όπως χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα με αντιπηκτική δράση πρέπει να διακοπούν τουλάχιστον 3 ημέρες πριν από τη χορήγηση του Dysport και να επανεκκινήσουν μόνο την επόμενη ημέρα μετά τη χορήγηση. Εάν ενδείκνυται ιατρικά, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες μπορούν να χορηγηθούν 24 ώρες πριν από τη χορήγηση του Dysport.

Πριν από την ένεση, μπορεί να χορηγηθεί τοπική αναισθησία στην ουρήθρα ή λιπαντικό πήκτωμα για να διευκολυνθεί η άνετη εισαγωγή κυστεοσκοπίου. Εάν απαιτείται, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ενδοκυστική ενστάλαξη αραιωμένου αναισθητικού (με ή χωρίς καταστολή) ή γενική αναισθησία. Εάν πραγματοποιηθεί ενστάλαξη τοπικού αναισθητικού, το διάλυμα τοπικού αναισθητικού πρέπει να αποστραγγιστεί, και στη συνέχεια η ουροδόχος κύστη να ενσταλάζεται (ξεπλένεται) με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και να αποστραγγίζεται ξανά πριν συνεχιστεί η διαδικασία ενδοεξωστηριακής ένεσης.

Πριν από την ένεση, η ουροδόχος κύστη πρέπει να ενσταλάζεται με αρκετό ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ώστε να επιτυγχάνεται επαρκής ορατότητα για τις ενέσεις. Μετά τη χορήγηση και των 30 ενδοεξωστηριακών ενέσεων, πρέπει να αποστραγγιστεί το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που χρησιμοποιείται για την οπτικοποίηση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά την ένεση.

Η έναρξη της επίδρασης παρατηρείται συνήθως εντός 2 εβδομάδων από τη θεραπεία. Η επανάληψη της θεραπείας Dysport πρέπει να χορηγείται όταν το αποτέλεσμα μιας προηγούμενης ένεσης έχει μειωθεί, αλλά όχι νωρίτερα από 12 εβδομάδες μετά την προηγούμενη ένεση. Ο διάμεσος χρόνος για επανάληψη της χορήγησης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Dysport στις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.1) ήταν μεταξύ 39 και 47 εβδομάδες, αν και μπορεί να εμφανιστεί μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης, καθώς περισσότερο από το 40% των ασθενών δεν είχαν υποβληθεί ξανά σε θεραπεία μέχρι τις 48 εβδομάδες.

Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Dysport για τη θεραπεία της ακράτειας ούρων λόγω νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα σε παιδιά (κάτω των 18 ετών) δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Το Dysport χορηγείται με ενδοεξωστηριακή ένεση όπως περιγράφεται παραπάνω.

Κατά τη θεραπεία της ακράτειας ούρων λόγω της νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα, το Dysport ανασυστάται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να προκύψει ένα διάλυμα 15 ml που περιέχει είτε 600 μονάδες είτε 800 μονάδες. Για πρόσθετες οδηγίες ανασύστασης, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

Σπαστικό ραιβόκρανο:

Δοσολογία

Οι συνιστώμενες δόσεις για το ραιβόκρανο αναφέρονται σε ενήλικες όλων των ηλικιών με την προϋπόθεση ότι αυτοί έχουν φυσιολογικό βάρος και δεν παρουσιάζουν στοιχεία μειωμένης αυχενικής μυϊκής μάζας. Μειωμένη δόση μπορεί να απαιτείται εάν ο ασθενής είναι σημαντικά λιποβαρής ή στους ηλικιωμένους, όπου μπορεί να παρουσιάζεται μειωμένη μυϊκή μάζα.

Η αρχική συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία του σπαστικού ραιβόκρανου είναι 500 μονάδες οι οποίες διαιρούνται και κατανέμονται στους δύο ή τρεις πλέον ενεργούς αυχενικούς μύες.

Σε περίπτωση επανέγχυσης οι δόσεις μπορούν να τροποποιηθούν σύμφωνα με την κλινική απάντηση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν. Συνιστώνται δόσεις της τάξεως 250-1000 μονάδων, αν και οι μεγαλύτερες δόσεις μπορεί να συνοδεύονται από αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά της δυσφαγίας.

Η μέγιστη χορηγούμενη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1000 μονάδες.

Οι ενέσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται περίπου κάθε 16 εβδομάδες ή όπως απαιτείται για να διατηρηθεί η απάντηση, αλλά όχι συχνότερα από κάθε 12 εβδομάδες.

Για το περιστροφικό ραιβόκρανο οι 500 μονάδες κατανέμονται με τη χορήγηση 350 μονάδων στον σπληνοειδή μυ της κεφαλής, ομόπλευρα με την κατεύθυνση στροφής του πηγουνιού/κεφαλής και 150 μονάδων στον στερνοκλειδομαστοειδή μυ της αντίθετης πλευράς.

Για το πλάγιο ραιβόκρανο, οι 500 μονάδες κατανέμονται με τη χορήγηση 350 μονάδων στον ομόπλευρο σπληνοειδή της κεφαλής μυ και 150 μονάδων στον ομόπλευρο στερνοκλειδομαστοειδή μυ. Σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει ανύψωση του ώμου ο ομόπλευρος τραπεζοειδής ή ο ανελκτήρ της ωμοπλάτης μυς μπορεί να χρήζουν θεραπείας, εάν ο μυς είναι εμφανώς υπερτροφικός ή εάν υφίστανται ηλεκτρομυογραφικά (ΗΜΓ) ευρήματα. Όπου απαιτούνται ενέσεις σε τρεις μύες, οι 500 μονάδες κατανέμονται ως εξής: 300 μονάδες στον σπληνοειδή της κεφαλής, 100 μονάδες στον στερνοκλειδομαστοειδή και 100 μονάδες στον τρίτο μυ.

Για το οπίσθιο ραιβόκρανο, οι 500 μονάδες κατανέμονται με τη χορήγηση 250 μονάδων σε κάθε σπληνοειδή μυ της κεφαλής. Αμφοτερόπλευρες ενέσεις στους σπληνοειδείς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μυϊκής αδυναμίας του αυχένα.

Η ανίχνευση και θεραπεία των πιο ενεργών μυών σε όλες τις άλλες μορφές ραιβόκρανου εξαρτώνται απόλυτα από την γνώση του ειδικού και την ΗΜΓ. Η ΗΜΓ θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαγνωστικά για όλες τις περίπλοκες μορφές ραιβόκρανου, για επανεκτίμηση μετά από ανεπιτυχή θεραπεία σε απλές περιπτώσεις και για την καθοδήγηση των ενέσεων στους εν τω βάθει μύες ή σε υπέρβαρους ασθενείς με μη καλά ψηλαφητούς αυχενικούς μύες.

Παιδιά και έφηβοι: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Dysport στη θεραπεία του σπαστικού ραιβόκρανου δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους.

Τρόπος χορήγησης

Για τη θεραπεία του σπαστικού ραιβόκρανου το Dysport 500U ανασυστάται με 1,0 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9% w/v) για να παρασκευαστεί άχρωμο διάλυμα που περιέχει 500 μονάδες Dysport ανά ml. Το Dysport χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση όπως περιγράφεται ανωτέρω.

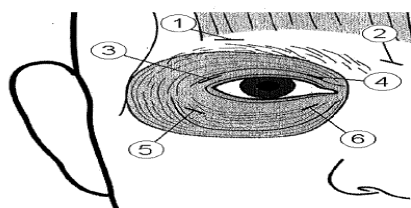
Βλεφαρόσπασμος και ημίσπασμος του προσώπου:

Δοσολογία

Σε μία κλινική μελέτη κυμαινόμενων δόσεων του Dysport για τη θεραπεία του καλοήθους βλεφαρόσπασμου η δόση 40 μονάδων ανά οφθαλμό ήταν σημαντικά αποτελεσματική. Μία δόση 80 μονάδων ανά οφθαλμό είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Ωστόσο, η συχνότητα των τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά της βλεφαρόπτωσης, ήταν δόσοεξαρτώμενη. Κατά τη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου και του ημίσπασμου του προσώπου, η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει συνολικά τις 120 μονάδες ανά οφθαλμό.

Χορηγείται μία ένεση 10 μονάδων (0,05 ml) προς τα έσω και 10 μονάδων (0,05 ml) προς τα έξω στη συμβολή μεταξύ προδιαφραγματικού και κογχικού τμήματος τόσο στον άνω (σημεία 3 και 4) όσο και στον κάτω κυκλοτερή μυ (σημεία 5 και 6) κάθε οφθαλμού.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος βλεφαρόπτωσης, πρέπει να αποφεύγονται ενέσεις κοντά στον ανελκτήρα των βλεφάρων μυ.



Για τις ενέσεις στο άνω βλέφαρο, η βελόνη πρέπει να κατευθυνθεί μακριά από το κέντρο προς αποφυγή τρώσης του ανελκτήρος μυός. Παρατίθεται ένα διάγραμμα για τις θέσεις των ενέσεων. Οι ενέσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται περίπου κάθε δώδεκα εβδομάδες ή όποτε χρειάζεται

για την πρόληψη της υποτροπής των συμπτωμάτων, αλλά όχι συχνότερα από κάθε δώδεκα (12) εβδομάδες.

Κατά τις επαναληπτικές ενέσεις, εάν η απάντηση στην αρχική θεραπεία θεωρηθεί αναποτελεσματική, η δόση ανά οφθαλμό μπορεί να πρέπει να αυξηθεί: Στις 60 μονάδες: 10 μονάδες (0.05 ml) προς τα έσω και 20 μονάδες (0.1 ml) προς τα έξω, 80 μονάδες: 20 μονάδες (0.1 ml) προς τα έσω και 20 μονάδες (0.1 ml) προς τα έξω ή έως τις 120 μονάδες: 20 μονάδες (0.1 ml) προς τα έσω και 40 μονάδες (0.2 ml) προς τα έξω, άνω και κάτω από κάθε οφθαλμό κατά τον τρόπο που αναφέρθηκε προηγούμενα.

Επιπρόσθετα, μπορεί να ενεθούν σημεία στον μετωπιαίο μυ πάνω από το βλέφαρο (σημεία 1 και 2) εάν σπασμοί σε αυτόν τον μυ επηρεάζουν την όραση.

Σε περίπτωση ετερόπλευρου βλεφαρόσπασμου οι ενέσεις περιορίζονται στον πάσχοντα οφθαλμό. Ασθενείς με σπασμό του ημίσεως του προσώπου υπόκεινται σε αγωγή όπως αυτή για τον ετερόπλευρο βλεφαρόσπασμο. Οι συνιστώμενες δόσεις αφορούν σε ενήλικες, περιλαμβάνοντας και τους ηλικιωμένους.

Παιδιά και έφηβοι: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Dysport στη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου και του ημίσπασμου του προσώπου δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους.

Τρόπος χορήγησης

Για τη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου και του σπασμού του ημίσεως του προσώπου το Dysport 500U ανασυστάται με 2,5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9% w/v) για να παρασκευαστεί ένα άχρωμο διάλυμα που περιέχει 200 μονάδες Dysport ανά ml. Το Dysport χορηγείται με υποδόρια ένεση προς τα έσω και προς τα έξω στην συμβολή μεταξύ προδιαφραγματικού και κογχικού τμήματος τόσο στον άνω όσο και στον κάτω κυκλοτερή μυ και στους δύο οφθαλμούς.

4.3 Αντενδείξεις:

Αντενδείκνυται σε άτομα που έχουν γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του Dysport.

Αντενδείκνυται σε άτομα με λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος κατά τη στιγμή της θεραπείας για τη διαχείριση της ακράτειας ούρων λόγω της νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Οι συνιστώμενες δοσολογίες και συχνότητες χορήγησης του Dysport δεν πρέπει να υπερβαίνονται (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σαν αποτέλεσμα της επέκτασης των επιδράσεων της τοξίνης σε σημεία απομακρυσμένα από το σημείο της χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.8: Ανεπιθύμητες ενέργειες). Εκτεταμένη μυϊκή αδυναμία μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν θεραπευτικές δόσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να μειωθεί με τη χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης και με την μη υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης.

Το Dysport πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με εγκατεστημένα προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή καθώς αυτά τα προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν σαν αποτέλεσμα της επέκτασης των αποτελεσμάτων της τοξίνης στους αντίστοιχους μύες. Εισρόφηση έχει παρουσιαστεί σε σπάνιες περιπτώσεις και υπάρχει κίνδυνος κατά τη θεραπεία ασθενών με χρόνια αναπνευστική νόσο.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά θανάτου μετά από θεραπεία με τοξίνη botulinum τύπου Α ή Β, μερικές φορές με προϋπάρχουσα δυσφαγία, πνευμονοπάθεια (που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, αναπνευστική ανακοπή) και/ή σε ασθενείς με σημαντική εξασθένηση. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με νόσο που προκαλεί ελαττωματική νευρο-μυϊκή μετάδοση, με δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση πρέπει να γίνεται κάτω από τον έλεγχο ειδικού και μόνον εάν το όφελος από τη θεραπεία υπερσχύει του κινδύνου.

Οι ασθενείς και αυτοί που τους φροντίζουν πρέπει να προειδοποιούνται ως προς την ανάγκη της άμεσης ιατρικής αντιμετώπισης σε περίπτωση εμφάνισης προβλημάτων με την κατάποση, την ομιλία ή την εμφάνιση αναπνευστικών διαταραχών.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία ενήλικων ασθενών, ιδίως ηλικιωμένων, με εστιακή σπαστικότητα που επηρεάζει τα κάτω άκρα, οι οποίοι ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο της πτώσης. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, όπου οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για σπαστικότητα κάτω άκρων, το 9,4% (Dysport 1000U), 6,3% (Dysport 1500 U) και 3,7% (εικονικό φάρμακο) ασθενών παρουσίασαν πτώση.

Έχει αναφερθεί ξηροφθαλμία με τη χρήση του Dysport σε περιοφθαλμικές περιοχές (βλ. παράγραφο 4.8). Η προσοχή σε αυτή την παρενέργεια είναι σημαντική καθώς η ξηροφθαλμία μπορεί να προδιαθέσει σε διαταραχές του κερατοειδούς. Μπορεί να απαιτούνται προστατευτικές σταγόνες, αλοιφή, κάλυψη του οφθαλμού με επίθεμα ή άλλα μέσα για την πρόληψη διαταραχών του κερατοειδούς.

Το Dysport πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και κάτω από στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με υποκλινικά ή κλινικά συμπτώματα έντονα ελαττωματικής νευρο-μυϊκής μεταβίβασης (π.χ. μυασθένεια gravis). Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη ευαισθησία σε παράγοντες όπως το Dysport η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη μυϊκή αδυναμία.

Σπάνια έχει παρατηρηθεί δημιουργία αντισωμάτων ενάντια στη botulinum toxin σε ασθενείς που ελάμβαναν Dysport. Σε κλινικό επίπεδο, η ύπαρξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων μπορεί να υποδεικνύεται από σημαντική μείωση της απάντησης στη θεραπεία ή / και από την ανάγκη για σταθερή χορήγηση αυξημένων δόσεων.

Όπως με οποιαδήποτε ενδομυϊκή ένεση, το Dysport πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον όταν είναι απολύτως απαραίτητο σε ασθενείς με παρατεταμένους χρόνους πήξης του αίματος, μόλυνση ή φλεγμονή στο ενδεικνυόμενο σημείο της ένεσης.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χρησιμοποιείται το Dysport όπου ο στοχευόμενος μυς παρουσιάζει ατροφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυϊκής ατροφίας μετά από χρήση αλλαντικής τοξίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Το προϊόν αυτό περιέχει μία μικρή ποσότητα ανθρώπινης λευκωματίνης. Ο κίνδυνος μετάδοσης ιογενούς μόλυνσης δεν μπορεί να εξαλειφθεί εντελώς όταν χρησιμοποιείται ανθρώπινο αίμα ή παράγωγα ανθρώπινου αίματος.

Μπορεί να εμφανιστεί αυτόνομη δυσαντανακλαστικότητα που σχετίζεται με τη διαδικασία θεραπείας για νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα. Μπορεί να απαιτείται άμεση ιατρική φροντίδα.

Το Dysport πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον για τη θεραπεία ενός ασθενούς, κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας. Οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου προϊόντος που απομένει, πρέπει να απορρίπτεται όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6.6 (Οδηγίες χρήσης και χειρισμού). Ιδιαίτερες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται για τη παρασκευή και χορήγηση του προϊόντος,

όπως και για την αδρανοποίηση και απόρριψη οποιασδήποτε ποσότητας μη χρησιμοποιημένου διαλύματος (βλ. παράγραφο 6.6).

Το Dysport δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σπαστικότητας σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει μια μόνιμη σύσπαση.

Παιδιατρική χρήση

Για τη θεραπεία της σπαστικότητας από εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά, το Dysport πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια αναφορές που σχετίζονται με την διασπορά της τοξίνης σε απόσταση από το σημείο χορήγησης, σε παιδιατρικούς ασθενείς με συνυπάρχουσα νοσηρότητα κυρίως με εγκεφαλική παράλυση. Γενικά η δόση που χρησιμοποιήθηκε σε αυτές τις περιπτώσεις ήταν πολύ μεγαλύτερη από την συνιστώμενη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έχουν σπάνια αναφερθεί αυθόρμητες αναφορές θανάτου που συνδέονται μερικές φορές με πνευμονία από αναρρόφηση σε παιδιά με σοβαρή εγκεφαλική παράλυση, μετά τη θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη, συμπεριλαμβανομένων αυτών μετά από χρήση εκτός ένδειξης (off-label) (π.χ. αυχενική περιοχή). Πρέπει να δίνεται εξαιρετική προσοχή κατά την αγωγή παιδιατρικών ασθενών με σημαντική νευρολογική ανικανότητα, δυσφαγία, ή αυτών με πρόσφατο ιστορικό πνευμονίας από αναρρόφηση ή ασθένεια πνευμόνων. Αγωγή σε ασθενείς με όχι καλή υποκείμενη κατάσταση υγείας πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος της θεραπείας σε κάθε μεμονωμένο ασθενή θεωρείται ότι υπερβαίνει τον κίνδυνο.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Η αποτελεσματικότητα της αλλαντικής τοξίνης μπορεί να ενισχυθεί από φάρμακα που επιδρούν άμεσα ή έμμεσα στις νευρομυικές διαβιβάσεις και τέτοια φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αλλαντική τοξίνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία:

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της *botulinum toxin type A* – haemagglutinin complex σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την ανάπτυξη μετά τη γέννηση, εκτός του ό,τι σε υψηλές δόσεις προκαλείται τοξικότητα στη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά Δεδομένα Ασφαλείας).

Το Dysport θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον το όφελος υπερσχύει κάθε πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

Δεν είναι γνωστό εάν το *botulinum toxin type A* – haemagglutinin complex απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η απέκκριση του *botulinum toxin type A* – haemagglutinin complex στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Δεν συνιστάται η χορήγηση του *botulinum toxin type A* – haemagglutinin complex κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Υπάρχει πιθανός κίνδυνος μυϊκής αδυναμίας ή οπτικών διαταραχών, οι οποίες, εάν προκύψουν, μπορεί προσωρινά να εξασθενίσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ($>1/10$), Συχνές ($>1/100$, $<1/10$), Μη συχνές ($>1/1000$, $<1/100$), Σπάνιες ($>1/10000$, $<1/1000$), Πολύ σπάνιες ($<1/10000$), Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Γενικά:

Περίπου το 25% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Dysport στη διάρκεια μιας σειράς κλινικών δοκιμών, παρουσίασε ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν σε διάφορες ενδείξεις συμπεριλαμβανομένων των βλεφαρόσπασμου, ημίσπασμου του προσώπου, σπαστικού ραιβόκρανου, σπαστικότητας σχετιζόμενης με εγκεφαλική παράλυση ή εγκεφαλικό επεισόδιο, μασχαλιαίας υπεριδρωσίας και ακράτειας των ούρων λόγω νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα:

Έχουν υπάρξει σποραδικές αναφορές υπερευαισθησίας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη διασπορά της τοξίνης σε περιοχές απομακρυσμένες από το σημείο της ένεσης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια (υπερβολική μυϊκή αδυναμία, δυσφαγία, πνευμονία από εισρόφιση που μπορεί να είναι θανατηφόρες, βλ. παράγραφο 4.4).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	νευραλγική αμυοτροφία	<u>Σπάνιες</u>
Διαταραχές δερματικές και του υποδόριου ιστού	κνησμός	<u>Μη συχνές</u>
	εξάνθημα	<u>Σπάνιες</u>
Γενικές διαταραχές και συνθήκες στο σημείο της ένεσης	εξασθένηση, κόπωση, νόσος προσομοιάζουσα της γρίπης και πόνος/ μώλωπας στο σημείο της ένεσης	<u>Συχνές</u>

Επιπρόσθετα, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν ειδικά με την συγκεκριμένη ένδειξη:

Επιμένουσα σοβαρή πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία:

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις του βλεφάρου	Μη συχνές
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη	Μη συχνές
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	δύσπνοια	Συχνές
	επίσταξη	Μη συχνές
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού	αντιρροπιστική εφίδρωση	Συχνές

<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</u>	πόνος στον ώμο, το βραχίονα και τον αυχένα, μυαλγία του ώμου και του γαστροκνημίου	Συχνές
---	--	--------

Συμπτωματική αντιμετώπιση εστιακής σπαστικότητας ενηλίκων:

Ανω άκρο

<u>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>	<u>Συχνότητα</u>
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές</u>	δυσφαγία*	Μη συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικός πόνος, πόνος στα άκρα	Συχνές
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερύθημα, οίδημα κλπ), εξασθένιση, κόπωση, γριπώδης συνδρομή	Συχνές

* Η συχνότητα της δυσφαγίας εξήχθη από συγκεντρωτικά δεδομένα από μελέτες ανοικτής επισήμανσης. Δυσφαγία δεν παρατηρήθηκε στις διπλά τυφλές μελέτες για την ένδειξη της σπαστικότητας του άνω άκρου ενηλίκων.

Κάτω Άκρο

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ενηλίκους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Dysport για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της εστιακής σπαστικότητας κάτω άκρου.

<u>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>	<u>Συχνότητα</u>
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	εξασθένιση, κόπωση, γριπώδης συνδρομή, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (πόνος, μώλωπας, εξάνθημα, κνησμός).	Συχνές
Τραυματισμός, δηλητηρίαση και επιπλοκές της πορείας	πτώση	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή αδυναμία, μυαλγία	Συχνές
<u>Γαστρεντερικές διαταραχές</u>	δυσφαγία	Συχνές

Κατά τη θεραπεία τόσο των άνω όσο και των κάτω άκρων ταυτόχρονα με το DYSPOORT σε συνολική δόση μέχρι 1500 U, δεν υπάρχουν επιπλέον ευρήματα ασφάλειας πέραν εκείνων που αναμένονται από τη θεραπεία είτε των άνω άκρων είτε των μυών των κάτω άκρων μόνο.

Εστιακή σπαστικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση, ηλικίας δύο ετών και άνω

Δυσμορφία από δυναμική ιπποποδία σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση:
Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν αγωγή με το DYSPOORT για σπαστικότητα κάτω άκρου οφειλόμενη σε εγκεφαλική παράλυση

<u>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>	<u>Συχνότητα</u>
--	------------------------------------	-------------------------

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυαλγία, μυϊκή εξασθένηση	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και ουρολογικές	ακράτεια ούρων	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο της ένεσης	γριπώδης συνδρομή, αντίδραση στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερύθημα, μώλωπας κλπ.), διαταραχή βάδισης, κόπωση	Συχνές
	εξασθένηση	Μη συχνές
Τραυματισμός, δηλητηρίαση και επιπλοκές στη πορεία	πτώση	Συχνές

Ανω άκρα σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή εξασθένηση, μυαλγία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο της ένεσης	γριπώδης συνδρομή, κόπωση, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. έκζεμα, μώλωπας άλγος, πρήξιμο, εξάνθημα)	Συχνές
	εξασθένηση	Μη συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα	Συχνές

Ταυτόχρονη θεραπεία της δυσμορφίας από δυναμική ιπποποδία και των άνω άκρων σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα ο αριθμός των παρενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία δεν είναι υψηλότερος σε δόσεις έως 30 U / kg ή 1000 U, όποια από τις δύο είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τη θεραπεία είτε των μυών μόνο των άνω άκρων είτε των μυών μόνο των κάτω άκρων.

Ακράτεια ούρων λόγω νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	ουρολοίμωξη ^{a,b} , βακτηριουρία ^a	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	Συχνές
	υπαισθησία	Μη συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	δυσκοιλιότητα	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή αδυναμία	Μη συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	αιματοουρία ^a	Συχνές
	κατακράτηση ούρων ^c , ουρηθρική αιμορραγία, αιμορραγία της ουροδόχου κύστης	Μη συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	στυτική δυσλειτουργία	Συχνές

<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	πυρεξία	Συχνές
	πόνος της ουροδόχου κύστης ^a	Μη συχνές
<u>Τραυματισμός, δηλητηρίαση και διαδικαστικές επιπλοκές</u>	αυτόνομη δυσαντανεκλαστικότητα ^a	Μη συχνές

^a μπορεί να είναι σχετιζόμενο με τη διαδικασία

^b Στις βασικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπείας, αναφέρθηκαν λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος στο 4,0% των ασθενών που έλαβαν Dysport και στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσουν σε πνευμονοφρίτιδα..

^c μπορεί να προκύψει εάν οι ασθενείς έχουν ανεπαρκές πρόγραμμα καθετηριασμού

Σπαστικό ραιβόκρανο:

<u>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>	<u>Συχνότητα</u>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, ζάλη, πάρεση προσώπου	Συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	θολή όραση, οπτική οξύτητα μειωμένη	Συχνές
	διπλωπία, βλεφαρόπτωση	Μη συχνές
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	δυσφωνία, δύσπνοια	Συχνές
	εισρόφηση	Μη συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	δυσφαγία, ξηροστομία	Πολύ συχνές
	ναυτία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή αδυναμία	Πολύ συχνές
	πόνος στον αυχένα, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία, πόνος στα άκρα, μυοσκελετική δυσκαμψία	Συχνές
	μυϊκή ατροφία, διαταραχές γνάθου	Μη συχνές

Δυσφαγία παρουσιάστηκε κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο και συχνότερα έπειτα από ένεση στον στεφανοκλειδομαστοειδή μυ. Μία δίαιτα με μαλακές τροφές μπορεί να απαιτείται έως ότου εξαφανιστούν τα συμπτώματα.

Βλεφαρόσπασμος και σπασμός του ημίσεως του προσώπου:

<u>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>	<u>Συχνότητα</u>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πάρεση προσώπου	Συχνές
	παράλυση του VIIου νεύρου	Μη συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	βλεφαρόπτωση	Πολύ συχνές
	διπλωπία, ξηροφθαλμία, αυξημένη δακρύρροια	Συχνές
	οφθαλμοπληγία	Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	οίδημα των βλεφάρων	Συχνές
	εντρόπιο	Σπάνιες

Ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες σε ενέσεις που έγιναν βαθιά ή σε λάθος σημείο μπορούν να συμβούν παραλύοντας παροδικά άλλες γειτονικές ομάδες μυών.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

Η εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στην εταιρεία κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αντιστοιχεί στις φαρμακολογικές ιδιότητες του προϊόντος και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη Αντίδραση	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπαισθησία	Μη γνωστή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκή ατροφία	Μη γνωστή

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά 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:

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, 1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607 Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία:

Υπερβολικές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν εκτενή νευρομυϊκή παράλυση σε απομακρυσμένα σημεία. Υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εισόδου της νευροτοξίνης στην κυκλοφορία του αίματος και μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές σχετικές με τις επιπτώσεις της τροφικής δηλητηρίασης από αλλαντική τοξίνη (πχ δυσφαγία και δυσφωνία).

Όταν υπερβολικές δόσεις προκαλέσουν παράλυση των μυών της αναπνοής, απαιτείται υποστηρικτική αγωγή με τεχνητή αναπνοή. Συνιστάται γενική υποστηρικτική αγωγή.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από ιατρική παρακολούθηση ως προς την εμφάνιση σημείων και/ή συμπτωμάτων εκτεταμένης μυϊκής αδυναμίας ή μυϊκής παράλυσης. Αν είναι απαραίτητο, πρέπει να χρησιμοποιείται συμπτωματική αγωγή.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συμπτώματα μπορεί να μην εμφανιστούν αμέσως μετά την ένεση. Σε περίπτωση που κατά λάθος γίνει ένεση ή κατάποση, ο ασθενής πρέπει να τεθεί αμέσως υπό ιατρική παρακολούθηση και για αρκετές εβδομάδες, ως προς σημεία και/ή συμπτώματα εκτεταμένης μυϊκής αδυναμίας ή μυϊκής παράλυσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα μυοχαλαρωτικά, περιφερικά δρώντες παράγοντες.

κωδικός ATC: M03AX01

Το *botulinum* type A toxin- haemagglutinin complex εμποδίζει την περιφερική χολινεργική μεταβίβαση στη νευρομυϊκή σύναψη μέσω προσυναπτικής δράσης κοντά στο σημείο απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης. Η τοξίνη επιδρά στη νευρική απόληξη ανταγωνιζόμενη τους μηχανισμούς εκείνους που ενεργοποιούνται από τα ιόντα Ca^{2+} και οι οποίοι καταλήγουν στην απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή. Δεν επηρεάζει την μεταγαγγλιακή χολινεργική μεταβίβαση ούτε την μεταγαγγλιακή συμπαθητική μεταβίβαση.

Η δράση της τοξίνης περιλαμβάνει μία αρχική φάση δέσμησης όπου η τοξίνη προσκολλάται γρήγορα και επιλεκτικά στη μεμβράνη του προσυναπτικού νεύρου. Δεύτερον, υπάρχει μία φάση διείσδυσης όπου η τοξίνη διαπερνά την προσυναπτική μεμβράνη, χωρίς να προκαλεί ακόμη την έναρξη της παράλυσης. Τέλος, η τοξίνη αναστέλλει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης αναστέλλοντας το μηχανισμό απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης που εξαρτάται από τα ιόντα Ca^{2+} , με αποτέλεσμα να μειώνεται το δυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας και να προκαλείται παράλυση.

Η αποκατάσταση της νευροδιαβίβασης γίνεται σταδιακά με την ανάπτυξη νέων τελικών νευρικών απολήξεων που συνδέονται με την μετασυναπτική τελική κινητική πλάκα, μία διαδικασία η οποία στα πειραματόζωα διαρκεί 6-8 εβδομάδες.

Μετά την ένεση στον ενδοεξωστήρα για τη θεραπεία της νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα, η τοξίνη επηρεάζει τις απαγωγές οδούς της δραστηριότητας του εξωστήρα, μέσω αναστολής της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης. Επιπλέον, η τοξίνη μπορεί να αναστείλει τους προσαγωγούς νευροδιαβιβαστές και τις αισθητήριες οδούς.

Δυσμορφία από δυναμική ιπποποδία, λόγω σπαστικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση, δύο ετών ή μεγαλύτερους:

Μία διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική μελέτη (Μελέτη Y-55-52120-141) διεξήχθη σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση με δυσμορφία δυναμικής ιπποποδίας οφειλόμενη σε σπαστικότητα. Ένα σύνολο 235 ασθενών που είχαν λάβει ή δεν είχαν λάβει αλλαντική τοξίνη στο παρελθόν με Βαθμολογία Τροποποιημένης Κλίμακας Ashworth (Modified Ashworth Score -MAS) 2 ή μεγαλύτερη, εντάχθηκαν για να λάβουν DYSPORT 10 Μονάδες/kg/πόδι, DYSPORT 15 Μονάδες/kg/πόδι ή εικονικό φάρμακο. Το 41% των ασθενών έλαβαν θεραπεία αμφοτερόπλευρα με συνολική δόση DYSPORT είτε 20 Μονάδες/kg ή 30 Μονάδες/kg. Η πρωτεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή στη βαθμολογία MAS από την αρχική τιμή στην Εβδομάδα 4 στους πελματιαίους καμπτήρες του αστραγάλου. Οι δευτερεύουσες παράμετροι αποτελεσματικότητας ήταν η μέση βαθμολογία Συνολικής Ιατρικής Αξιολόγησης (Physicians Global Assessment -PGA) και η μέση βαθμολογία Κλίμακας Επίτευξης Στόχων (Goal Attainment Scaling -GAS) στην Εβδομάδα 4. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την θεραπεία έως και το μέγιστο 28 εβδομάδες. Κατά την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης, στους ασθενείς προσφέρθηκε η δυνατότητα εισαγωγής σε μία μελέτη επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης (Μελέτη Y-55-52120-147).

Μεταβολή της βαθμολογίας MAS από την αρχική κατάσταση στην Εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 12, της βαθμολογίας PGA και GAS στην Εβδομάδα 4 και στην Εβδομάδα 12 (Πληθυσμός ITT)

Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο (N=77)	DYSPORT	
		10 U/kg/πόδι (N=79)	15 U/kg/πόδι (N=79)
LS μέσης μεταβολής από την αρχική τιμή στη βαθμολογία MAS στον πελματιαίο καμπτήρα του αστραγάλου			

Εβδομάδα 4	-0.5	-0.9 **	-1.0 ***
Εβδομάδα 12	-0.5	-0.8 *	-1.0 ***
LS μέσης βαθμολογίας PGA στην απάντηση στη θεραπεία			
Εβδομάδα 4	0.7	1.5 ***	1.5 ***
Εβδομάδα 12	0.4	0.8 *	1.0 **
LS μέσης βαθμολογίας GAS [a]			
Εβδομάδα 4	46.2	51.5 ***	50.9 **
Εβδομάδα 12	45.9	52.5 ***	50.5 *
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.003$; *** $p \leq 0.0006$ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. LS = ελάχιστο τετράγωνο			
[a] Μετρήσεις προόδου βαθμολογίας GAS ως προς τους στόχους που επιλέχθηκαν στην αρχική κατάσταση από ένα κατάλογο δώδεκα κατηγοριών. Οι πέντε συχνότερα επιλεγμένοι στόχοι ήταν η βελτίωση στο τύπο βαδίσματος (70.2%), η βελτίωση της ισορροπίας (32.3%), η μείωση στη συχνότητα πτώσεων (31.1%), η μείωση στη συχνότητα ασταθούς βάδισης (19.6%) και η βελτίωση στην αντοχή (17.0%)			

Παρατηρήθηκε βελτίωση στη σπαστικότητα των πελματιαίων καμπτήρων του αστραγάλου, όπως εκτιμήθηκε με τη κλίμακα Tardieu. Ο βαθμός σπαστικότητας (Y) ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις δύο ομάδες θεραπείας με DYSPORT 10 U/kg/πόδι και 15 U/kg/πόδι στην Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 12, και η γωνία εμπλοκής (Xv3) ήταν σημαντική για την ομάδα DYSPORT των 10 U/kg/πόδι στην Εβδομάδα 12 και για την ομάδα DYSPORT των 15 U/kg/πόδι τόσο στην Εβδομάδα 4 όσο και στην Εβδομάδα 12.

Και οι δύο ομάδες θεραπείας με DYSPORT των 10 U/kg/πόδι και των 15 U/kg/πόδι, έδειξαν σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μία σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία Κλίμακας Παρατηρούμενου Βαδίσματος (Observational Gait Scale -OGS) από την αρχική κατάσταση στην Εβδομάδα 4 και ένα στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ασθενών απάντησε στη θεραπεία ως προς την βαθμολογία OGS αρχικής επαφής κάτω άκρου στην Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 12.

Οι γονείς συμπλήρωσαν το ειδικό Τμήμα για την κατάσταση εγκεφαλικής παράλυσης του Ερωτηματολογίου Παιδιατρικής Ποιότητας Ζωής. Υπήρξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην κόπωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο από την αρχική κατάσταση στην Εβδομάδα 12 στις ομάδες θεραπείας DYSPORT των 10 U/kg/πόδι και 15 U/kg/πόδι. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες στατιστικές σημαντικές βελτιώσεις στις άλλες υποκλίμακες.

Κατά την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης, 216 ασθενείς εντάχθηκαν σε μία μελέτη επέκτασης ανοιχτής επισημάνσης (Y-55-52120-147) όπου είχαν την δυνατότητα λήψης επαναληπτικής θεραπείας με βάση την κλινική ανάγκη. Και οι άνω (γαστροκνήμιος, πελματιαίος και οπίσθιος κνημιαίος) και οι εγγύς (οπίσθιοι μηριαίοι και προσαγωγείς του ισχίου) μύες επιτράπηκε να ενεθούν, συμπεριλαμβανομένων ενέσεων σε πολλαπλά επίπεδα. Η αποτελεσματικότητα όπως εκτιμήθηκε με τις βαθμολογίες MAS, PGA και GAS παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενων θεραπευτικών συνεδριών έως 1 έτος.

Εστιακή σπαστικότητα των άνω άκρων σε παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση, ηλικίας δύο ετών και άνω

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dysport για τη θεραπεία της σπαστικότητας του άνω άκρου στα παιδιά αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη, μελέτη στην οποία δόσεις 8 U / kg και 16 U / kg στο άνω άκρο της επιλεγμένης μελέτης συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου χαμηλής δόσης 2 U / kg. Συνολικά 212 ασθενείς που είχαν ή δεν είχαν λάβει θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη με σπαστικότητα άνω άκρων λόγω

εγκεφαλικής παράλυσης (Βαθμολογία Τροποποιημένης Κλίμακας Ashworth (MAS) βαθμολογία ≥ 2 στην κύρια στοχευμένη μυϊκή ομάδα (PTMG)) τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη.

Μετά την αρχική θεραπεία, έως και 3 περαιτέρω θεραπείες του Dysport θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε προγραμματισμένες δόσεις είτε 8 U / kg είτε 16 U / kg, αν και ο ερευνητής θα μπορούσε να επιλέξει να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση (αλλά να μην υπερβαίνει τα 16 U / kg).

Η συνολική δόση του Dysport εγχύθηκε ενδομυϊκά στους προσβεβλημένους μύες του άνω άκρου, οι οποίοι περιελάμβαναν την PTMG είτε των καμπτήρων του αγκώνα είτε καμπτήρων του καρπού, καθώς και άλλων μυών άνω άκρου σύμφωνα με την εικόνα της νόσου. Δεν επιτράπηκε η χορήγηση περισσότερων από 0,5 ml ανά περιοχή ένεσης. Ωστόσο, επιτράπηκαν περισσότερες από μία περιοχές ένεσης ανά μυ.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στην MAS για την PTMG την Εβδομάδα 6. Οι δευτερεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας ήταν η μέση βαθμολογία Συνολικής Ιατρικής Αξιολόγησης (PGA) και η μέση βαθμολογία Κλίμακας Επίτευξης Στόχων (GAS) την Εβδομάδα 6.

Μεταβολή MAS από την αρχική τιμή την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 16 στην (PTMG), PGA και GAS την εβδομάδα 6 και την εβδομάδα 16 - Κύκλος θεραπείας 1 (τυχαιοποιημένος πληθυσμός)

	Dysport 2 U/kg (N=71)	Dysport 8 U/kg (N=70)	Dysport 16 U/kg (N=71)
Βαθμολογία PTMG MAS Εβδομάδα 6			
LS μέση μεταβολή (95% CI)	-1.4 (-1.7, -1.2)	-1.9 (-2.1, -1.6)	-2.2 (-2.4, -2.0)
Διαφορά έως 2 U/kg (95% CI)		-0.4 (-0.8, -0.1)*	-0.8 (-1.1, -0.5)***
p-value		0.0093	<0.0001
Εβδομάδα 16			
LS μέση μεταβολή (95% CI)	-0.9 (-1.2, -0.7)	-1.3 (-1.5, -1.0)	-1.5 (-1.7, -1.2)
Διαφορά έναντι 2 U/kg (95% CI)		-0.3 (-0.7, 0.0)	-0.8 (-1.1, -0.5)**
p-value		0.0573	0.0008
MAS απόκρισης, Εβδομάδα 6			
≥ 1 -βαθμού βελτίωση			
Αριθμός ασθενών (%)	56 (78.9)	61 (87.1)	66 (93.0)
Αναλογία πιθανοτήτων έναντι 2 U/kg (95% CI)		1.7 (0.7, 4.2)	4.6 (1.4, 15.4)*
p-value		0.2801	0.0132
≥ 2 - βαθμού βελτίωση, n (%)			
Αριθμός ασθενών (%)	32 (45.1)	47 (67.1)	55 (77.5)
Αναλογία πιθανοτήτων vs 2 U/kg (95% CI)		2.4 (1.2, 4.8)*	4.3 (2.0, 9.0)**
p-value		0.0129	0.0001
≥ 3 -βαθμών βελτίωση, n (%)			
Αριθμός ασθενών (%)	14 (19.7)	25 (35.7)	35 (49.3)
Αναλογία πιθανοτήτων έναντι 2 2 U/kg (95% CI)		2.3 (1.1, 5.1)*	4.2 (1.9, 9.0)**
p-value		0.0326	0.0003
Βαθμολογία PGA Εβδομάδα 6			
LS μέση μεταβολή (95% CI)	1.6 (1.4, 1.9)	2.0 (1.7, 2.2)	2.0 (1.7, 2.2)
Διαφορά έως 2 U/kg (95% CI)		0.3 (0.0, 0.7)	0.3 (0.0, 0.7)

p-value		0.0445	0.0447
Εβδομάδα 16			
LS μέση μεταβολή (95% CI)	1.6 (1.3, 1.8)	1.5 (1.3, 1.8)	1.7 (1.5, 2.0)
Διαφορά έναντι 2 U/kg (95% CI)		-0.1 (-0.4, 0.3)	0.2 (-0.2, 0.5)
p-value		0.7797	0.3880
Συνολική Βαθμολογία GAS [a]			
Εβδομάδα 6			
LS μέση μεταβολή (95% CI)	51.2 (48.8, 53.6)	51.4 (48.9, 53.8)	52.3 (49.8, 54.7)
Διαφορά έως 2 U/kg (95% CI)		0.2 (-3.2, 3.5)	1.1 (-2.2, 4.4)
p-value		0.9255	0.5150
Εβδομάδα 16			
LS μέση μεταβολή (95% CI)	53.3 (50.6, 56.1)	52.8 (50.1, 55.6)	54.6 (51.8, 57.4)
Διαφορά έναντι 2 U/kg (95% CI)		-0.5 (-4.3, 3.3)	1.3 (-2.5, 5.0)
p-value		0.7862	0.5039
LS=ελάχιστο τετράγωνο			
PTMG: Κύρια στοχευμένη ομάδα μυών (καμπτήρες αγκώνα ή καμπτήρες καρπού)			
[a] Οι τέσσερις πιο συχνά επιλεγμένοι κύριοι στόχοι ήταν το Άγγιγμα, Πιάσιμο και απελευθέρωση, η Χρήση του άκρου ως βοηθητικό για σταθεροποίηση και η Συμμετοχή του προσβεβλημένου χεριού περισσότερο στις καθημερινές δραστηριότητες.			

Παρατηρήθηκε βελτίωση στη σπαστικότητα του PTMG των καμπτήρων του αγκώνα και των καμπτήρων του καρπού, όπως εκτιμήθηκε από την κλίμακα Tardieu.

Για τους καμπτήρες του αγκώνα, η γωνία πιασίματος (Xv3) βελτιώθηκε σημαντικά για το Dysport 8 U / kg και 16 U / kg την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 16 σε σύγκριση με το Dysport 2U / kg. Ο βαθμός σπαστικότητας (Y) ήταν στατιστικά σημαντικός για το Dysport 16 U / kg την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 16 αλλά όχι για το Dysport 8U / kg.

Για τους καμπτήρες του καρπού, το Dysport 16 U / kg βελτιώθηκε σημαντικά στη γωνία πιασίματος (Xv3) και ο βαθμός σπαστικότητας (Y) την Εβδομάδα 6 αλλά όχι την Εβδομάδα 16. Το Dysport 8U / kg δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική επίδραση σε σύγκριση με το Dysport 2 U / kg.

Τα αποτελέσματα της κύριας και δευτερεύουσας μεταβλητής αποτελεσματικότητας υποστηρίχθηκαν επιπλέον από θετικά αποτελέσματα στο Ερωτηματολόγιο Παιδιατρικής Ποιότητας Ζωής στο Τμήμα της εγκεφαλικής παράλυσης.

Στον πρώτο θεραπευτικό κύκλο, η πλειονοφία των ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Dysport επανέλαβαν τη θεραπεία κατά την Εβδομάδα 28 (62,3% στην ομάδα Dysport 8 U / kg και 61,4% στην ομάδα Dysport 16 U / kg), αν και περισσότερο από 24% των ατόμων και στις δύο ομάδες θεραπείας δεν είχαν ακόμη απαιτήσει επανάληψη της θεραπείας έως την εβδομάδα 34.

Συμπτωματική αντιμετώπιση της εστιακής σπαστικότητας η οποία επηρεάζει τα άνω και κάτω άκρα ενηλίκων

Άνω άκρα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dysport για τη θεραπεία της σπαστικότητας του άνω άκρου εκτιμήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιελάμβανε 238 ασθενείς (159 Dysport και 79 εικονικό φάρμακο) με σπαστικότητα άνω άκρων οι οποίοι ήταν τουλάχιστον 6 μήνες μετά από εγκεφαλικό ή από μετατραυματικό εγκεφαλικό τραυματισμό.

Η πρωταρχική μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν ο μυϊκός τόνος της PTMG την εβδομάδα 4, όπως μετρήθηκε με την Τροποποιημένη Κλίμακα Ashworth (MAS) και το πρώτο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η Συνολική Ιατρική Αξιολόγηση (PGA) απόκρισης στη θεραπεία. Τα κύρια αποτελέσματα που επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 12 φαίνονται παρακάτω:

	Εβδομάδα 4			Εβδομάδα 12		
	Εικονικό φάρμακο (N=79)	Dysport (500 units) (N=80)	Dysport (1000 units) (N=79)	Εικονικό φάρμακο (N=79)	Dysport (500 units) (N=80)	Dysport (1000 units) (N=79)
LS Μέση Μεταβολή από την αρχική τιμή στο μυϊκό τόνο της PTMG στη βαθμολογία MAS	-0.3	-1.2**	-1.4**	-0.1 n=75	-0.7** n=76	-0.8** n=76
LS μέσης βαθμολογίας PGA στην απάντηση στη θεραπεία	0.7	1.4*	1.8**	0.4 n=75	0.5 n=76	1.0* n=76
LS Μέση Μεταβολή από την αρχική τιμή στον μυϊκό τόνο του καμπτήρ του καρπού	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
LS Μέση Μεταβολή από την αρχική τιμή στον μυϊκό τόνο του καμπτήρ του δακτύλου στη βαθμολογία MAS	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70
LS Μέση Μεταβολή από την αρχική τιμή στον μυϊκό τόνο του καμπτήρ του αγκώνα στη βαθμολογία MAS	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46
Μέση Μεταβολή από την αρχική τιμή στον μυϊκό τόνο των εκτινόντων μυών του ώμου στη βαθμολογία MAS (1)	-0.4 n=12	-0.6 n=7	-0.7 n=6	0.0 n=12	-0.9 n=7	0.0 n=6
*p<0.05; ** p<0.0001; LS = ελάχιστο τετράγωνο (1) Δεν πραγματοποιήθηκαν στατιστικές δοκιμές λόγω χαμηλής συχνότητας από ομάδες θεραπειάς και εικονικού φαρμάκου						

Για τη διερεύνηση της επίδρασης της θεραπείας στη λειτουργική βλάβη, πραγματοποιήθηκαν εκτιμήσεις στην Κλίμακα Αξιολόγησης της Αναπηρίας [DAS]. Οι αποκριθέντες της βαθμολογίας DAS για τον κύριο στόχο της θεραπείας (πληθυσμός ITT) παρουσιάζονται παρακάτω:

Θεραπευτική Ομάδα	Εβδομάδα 4 % Αποκριθέντες	Εβδομάδα 12 % Αποκριθέντες
Dysport 500U	50.0 n=80 p = 0.13	41.3 n=76 p = 0.11

Dysport 1000U	62.0 n=78 p = 0.0018	55.7 n=76 p = 0.0004
Εικονικό φάρμακο	39.2 n=79	32.9 n=75

* Οι τομείς που περιλαμβάνονται στη DAS είναι η υγιεινή, η θέση των άκρων, η επίδεση και ο πόνος

Τόσο τα 500U όσο και τα 1000U οδήγησαν σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στη γωνία της σπαστικότητας και στο βαθμό της σπαστικότητας, όπως εκτιμήθηκε από την κλίμακα Tardieu, την εβδομάδα 4 σε όλες τις μυϊκές ομάδες (δακτύλου, καρπού ή καμπτήρ αγκώνα) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι μειώσεις στο βαθμό σπαστικότητας ήταν επίσης σημαντικές την εβδομάδα 12 για όλες τις μυϊκές ομάδες στη δόση 1000U σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το Dysport 1000 U βελτίωσε στατιστικά το ενεργό εύρος κίνησης (Active Range of Motion, AROM) με κλινικά σημαντικά περιθώρια στον αγκώνα (+18,3 μοίρες), τον καρπό (+35,2 μοίρες) και τους μύες των δακτύλων (+ 11,8 μοίρες) την εβδομάδα 4, ενώ δεν υπήρξε βελτίωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το Dysport 500 U έδειξε παρόμοιο όφελος στο AROM των μυών των δακτύλων.

Οι βελτιώσεις στην ευκολία εφαρμογής νάρθηκα από το άτομο ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στις ομάδες θεραπείας με Dysport 1000 U και 500 U απ 'ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στις Εβδομάδες 4 και 12. Εν τούτοις δεν υπήρξε βελτίωση στην ενεργή λειτουργία όπως εκτιμήθηκε με την τροποποιημένη κλίμακα Frenchay και στην ποιότητα ζωής όπως εκτιμήθηκε με τα ερωτηματολόγια EQ5D ή SF-36.

Σε μια επακόλουθη ανοιχτή μελέτη επέκτασης, για την αξιολόγηση της μακρόχρονης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της χορήγησης του DYSPORT, η επανέγχυση καθορίστηκε σύμφωνα με τις κλινικές ανάγκες μετά από τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Δοσολογίες μεγαλύτερες από 1000U και μέχρι 1500U επιτράπηκαν όταν επίσης έγινε έγχυση και στους μύες των ώμων. Τα άτομα με συνυπάρχουσα σπαστικότητα του κάτω άκρου ήταν σε θέση να λάβουν ενέσεις DYSPORT 500U στο προσβεβλημένο κάτω άκρο επιπλέον των 1000 U στο άνω άκρο, με μέγιστη συνολική δόση 1500 U. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η αποτελεσματικότητα του DYSPORT διατηρείται έως και 1 έτος, όπως εκτιμάται με το δείκτη MAS (με ποσοστά απάντησης που κυμαίνονται από 75% έως 80% στην ανοιχτή μελέτη σε σύγκριση με 75% στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη) και με το δείκτη PGA όταν ενίεται στους μυς των άνω άκρων. Η επίδραση του DYSPORT διατηρήθηκε ή βελτιώθηκε επίσης στην παθητική λειτουργία (κλίμακα αξιολόγησης της ανικανότητας), τη σπαστικότητα (κλίμακα Tardieu), την AROM και την ευκολία εφαρμογής των νερθών.

Κάτω άκρα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του DYSPORT για τη θεραπεία της σπαστικότητας των κάτω άκρων αξιολογήθηκε σε μια βασική τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιλάμβανε 385 ασθενείς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο και εγκεφαλικούς τραυματισμούς (255 DYSPORT και 130 υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο υποκείμενα) με σπαστικότητα κάτω άκρων. Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν η βαθμολογία τροποποιημένης κλίμακας Ashworth (MAS) που αξιολογήθηκε στην άρθρωση του αστραγάλου

Ο συνολικός όγκος των 7,5 mL είτε του DYSPORT 1000U (N = 127), του DYSPORT 1500U (N = 128) ή του Placebo (N = 128) διαιρέθηκε μεταξύ των μυών του γαστροκνήμιου και του πέλματος και τουλάχιστον ενός άλλου μυός κάτω άκρων σύμφωνα με την κλινική παρουσίαση.

Κατά την αξιολόγηση του MAS στον αστράγαλο με το γόνατο εκτεταμένο (με όλους τους πελματικούς καμπτήρες) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση για τα 1500 U. Κατά την αξιολόγηση του MAS στον αστράγαλο με το γόνατο λυγισμένο (με όλους τους πελματικούς

καμπτήρες εκτός από τον γαστροκνήμιο), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση τόσο για τα 1000U όσο και για τα 1500U.

Βελτιώσεις της σπαστικότητας στην άρθρωση του αστραγάλου επιδείχθηκαν επίσης χρησιμοποιώντας την κλίμακα Tardieu (TS) με στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στον βαθμό σοβαρότητας της σπαστικότητας που παρατηρήθηκε τόσο στις δόσεις των 1000 U όσο και των 1500 U. Η θεραπεία με DYSPORT συσχετίστηκε επίσης με στατιστικά σημαντική κλινική βελτίωση και στις δύο δόσεις, όπως μετρήθηκε με PGA (post-hoc ανάλυση)

Μετά την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης, 345 ασθενείς συμμετείχαν σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία καθορίστηκε η επανάληψη της θεραπείας με DYSPORT 1000 U ή 1500 U ύστερα από κλινική ανάγκη. Τα άτομα με συνυπάρχουσα σπαστικότητα των άνω άκρων ήταν σε θέση να λάβουν ενέσεις DYSPORT 500U στο προσβεβλημένο άνω άκρο επιπλέον των 1000 U στο κάτω άκρο, με μέγιστη συνολική δόση 1500 U. Βελτιώσεις στις παραμέτρους αποτελεσματικότητας (MAS, PGA και TS) που παρατηρήθηκαν μετά από 4 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με DYSPORT στο κάτω άκρο συνέχισαν να βελτιώνονται κατά την επαναλαμβανόμενη αγωγή. Μετά από εφάπαξ χορήγηση στη διπλή τυφλή μελέτη δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην ταχύτητα βάδισης, αλλά παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ακράτεια ούρων λόγω Νευρογενούς Υπερδραστηριότητας του Εξωστήρα

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές βασικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ακράτεια ούρων λόγω της νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα. Όλοι οι ασθενείς χρησιμοποιούν ήδη καθετηριασμό για να αδειάζουν τακτικά την ουροδόχο κύστη τους και η αντιμετώπιση γινόταν ανεπαρκώς με από του στόματος θεραπείες. Οι ασθενείς δεν είχαν ή είχαν λάβει στο παρελθόν αλαντική τοξίνη στα πλαίσια ενδοεξωστηριακής αγωγής. Συνολικά και στις δύο μελέτες, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Dysport 600 U (N = 162), Dysport 800 U (N = 161) ή εικονικό φάρμακο (N = 162) 485 ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού (N = 341) ή ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (N = 144). Η θεραπεία χορηγήθηκε κυστεοσκοπικά ως 30 ομοιόμορφα κατανεμημένες ενδοεξωστηριακές ενέσεις, αποφεύγοντας το τρίγωνο. Μετά την αρχική θεραπεία, οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν περαιτέρω θεραπείες Dysport 600 U ή Dysport 800 U με την εκπλήρωση των κριτηρίων θεραπείας.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή από την αρχική κατάσταση έως την Εβδομάδα 6 σε εβδομαδιαία επεισόδια ακράτειας ούρων. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν το ποσοστό των ασθενών την Εβδομάδα 6 χωρίς επεισόδια ακράτειας ούρων (μείωση 100%), τη μεταβολή από την αρχική κατάσταση έως την Εβδομάδα 6 στον όγκο ανά κένωση, μια σειρά ουροδυναμικών παραμέτρων (κυστομετρία πλήρωσης), το ειδικό για την ακράτεια ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής όπως αναφέρθηκε από τον ασθενή (I-QOL, περιλαμβάνει αποφυγή & περιορισμό δραστηριότητας, ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο και κοινωνική αμηχανία) και τη συνολική εντύπωση για την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα από τις συγκεντρωτικές βασικές μελέτες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Κύρια και Δευτερεύοντα Τελικά Σημεία στις Συγκεντρωτικές Βασικές Μελέτες (Τυχαιοποιημένος Πληθυσμός)

	Εικονικό Φάρμακο (N=162)	Dysport 600 U (N=162)	Dysport 800 U (N=161)
Εβδομαδιαία επεισόδια ακράτειας ούρων Εβδομάδα 2			

LS μέση μεταβολή (SE) Διαφορά με το εικονικό φάρμακο (95% CI) p-value	-11.3 (1.4)	-19.9 (1.4) -8.6 (-12.2, -4.9) <0.0001	-21.9 (1.4) -10.6 (-14.3, -7.0) <0.0001
Εβδομάδα 6 LS μέση μεταβολή (SE) Διαφορά με το εικονικό φάρμακο (95% CI) p-value	-12.7 (1.4)	-22.7 (1.3) -10.0 (-13.5, -6.5) <0.0001	-23.6 (1.3) -10.9 (-14.4, -7.4) <0.0001
Εβδομάδα 12 LS μέση μεταβολή (SE) Διαφορά με το εικονικό φάρμακο (95% CI) p-value	-9.2 (1.5)	-20.4 (1.5) -11.3 (-15.2, -7.3) <0.0001	-22.8 (1.5) -13.6 (-17.6, -9.7) <0.0001
Χωρίς επεισόδια ακράτειας ούρων, Εβδομάδα 6 [a] Αναλογία ασθενών Αναλογία αποδόσεων έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI) p-value	2.9%	36.1% 18.9 (6.9, 51.9) <0.0001	28.8% 15.5 (5.6, 42.9) <0.0001
Μέγιστη κυστεομετρική χωρητικότητα (mL), Εβδομάδα 6 [b] LS μέση μεταβολή (SE) Διαφορά με το εικονικό φάρμακο (95% CI) p-value	-4.0 (13.9)	164.6 (13.6) 168.5 (132.4, 204.7) <0.0001	175.8 (13.7) 179.8 (143.5, 216.1) <0.0001
Χωρίς ακούσιες συσπάσεις του εξωστήρα, Εβδομάδα 6 [b] Αναλογία ασθενών Αναλογία αποδόσεων έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI) p-value	6.6%	44.0% 11.9 (5.3, 26.6) <0.0001	55.0% 18.6 (8.3, 41.7) <0.0001
Όγκος κατά την πρώτη ακούσια σύσπαση του εξωστήρα (mL), Εβδομάδα 6 [b] LS μέση μεταβολή (SE) Διαφορά με το εικονικό φάρμακο (95% CI) p-value	12.3 (14.7)	166.4 (14.4) 154.1 (116.0, 192.1) <0.0001	191.2 (14.6) 178.9 (140.4, 217.5) <0.0001
Μέγιστη πίεση του εξωστήρα κατά την αποθήκευση (cmH₂O), Εβδομάδα 6 [b] LS μέση μεταβολή (SE) Διαφορά με το εικονικό φάρμακο (95% CI) p-value	-4.9 (2.3)	-33.1 (2.2) -28.2 (-34.0, -22.3) <0.0001	-35.4 (2.2) -30.4 (-36.3, -24.5) <0.0001
I-QOL συνολική βαθμολογία [c], Εβδομάδα 6 LS μέση μεταβολή (SE) Διαφορά με το εικονικό φάρμακο	7.1 (1.8)	22.1 (1.8) 15.0 (10.4, 19.6)	22.2 (1.7) 15.1 (10.5, 19.7)

(95% CI) p-value		<0.0001	<0.0001
I-QOL = ποιότητα ζωής σχετικά με την ακράτεια, LS = ελάχιστο τετράγωνο, SE = Τυπικό Σφάλμα [a] Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον 75% μείωση από την αρχική κατάσταση έως την Εβδομάδα 6 σε επεισόδια ακράτειας ήταν 62,5% και 57,6% στις ομάδες Dysport 600 U και 800 U αντίστοιχα σε σύγκριση με 15,0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι αντίστοιχες αναλογίες που επιτυγχάνουν τουλάχιστον 50% μείωση ήταν 73,6% και 67,6% έναντι 34,3%. [b] Βάσει του ουροδυναμικού πληθυσμού (N = 447) καθώς δεν πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους ασθενείς: N = 148 (εικονικό φάρμακο), N = 153 (Dysport 600 U), N = 146 (Dysport 800 U) ουροδυναμικοί έλεγχοι ειδικοί για τη μελέτη [c] I-QOL η συνολική κλίμακα βαθμολογίας κυμαίνεται από 0 (μέγιστο πρόβλημα) έως 100 (κανένα απολύτως πρόβλημα). Η αναφερόμενη ελάχιστη σημαντική διαφορά στη συνολική βαθμολογία I-QOL για τον πληθυσμό με νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα είναι 11 βαθμοί. Σημαντικές βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης για κάθε μεμονωμένη βαθμολογία τομέα (αποφυγή και περιορισμό δραστηριότητας, ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο και κοινωνική αμηχανία)			

Σημαντικές βελτιώσεις σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη μεταβολή από την αρχική κατάσταση παρατηρήθηκαν επίσης στις δύο ομάδες Dysport για όγκο ανά κένωση και την ουροδυναμική παράμετρο της συμμόρφωσης του εξωστήρα. Εκτός από την ποιότητα ζωής που αφορά στην υγεία και σχετίζεται με την ακράτεια, η οποία μετρήθηκε με το I-QOL, η συνολική εντύπωση του ασθενούς για την ανταπόκριση στη θεραπεία, όπως μετρήθηκε με την κλίμακα βαθμολογίας 7 σημείων (από «πολύ καλύτερα» έως «πολύ χειρότερα») έδειξε σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση μετά τη θεραπεία με το Dysport σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Για όλα τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς παρουσίασαν σταθερή ανταπόκριση με την επανάληψη της θεραπείας με το Dysport. Υπήρχαν 426, 217 και 76 άτομα που έλαβαν τουλάχιστον 1, 2 και 3 θεραπείες με το Dysport. Η μέση μείωση στα εβδομαδιαία επεισόδια ακράτειας ούρων κατά την Εβδομάδα 6 στους κύκλους Dysport ήταν -21,2 έως -22,3 για το Dysport 600 U και -21,3 έως -23,7 για το Dysport 800 U.

Ο διάμεσος χρόνος για την επανάληψη της θεραπείας ήταν 39 έως 47 εβδομάδες μετά τη λήψη της αρχικής θεραπείας με Dysport, αν και περισσότερο από το 40% των ασθενών δεν είχαν υποβληθεί ξανά σε θεραπεία μέχρι τις 48 εβδομάδες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες στα ζώα με την τοξίνη botulinum αντιμετωπίζουν προβλήματα λόγω της μεγάλης ισχύος, των μικρότατων δόσεων που χρησιμοποιούνται, του αυξημένου μοριακού βάρους της ουσίας και της δυσκολίας σήμανσης της τοξίνης για να επιτευχθεί μια επαρκής δράση υψηλής ειδικότητας. Μελέτες με τοξίνη σημασμένη με το ραδιοϊσότοπο ¹²⁵I έχουν δείξει ότι η δέσμευση στον υποδοχέα είναι ειδική και κορέσιμη, και ότι η αυξημένη πυκνότητα των υποδοχέων της τοξίνης συμβάλλει στην αυξημένη ισχύ. Πειράματα δόσης και χρόνου απάντησης σε πιθήκους έδειξαν ότι με μικρές δόσεις υπάρχει μία καθυστέρηση 2-3 ημερών με την μέγιστη αποτελεσματικότητα να εμφανίζεται 5-6 ημέρες μετά την ένεση. Η διάρκεια της δράσης, η οποία μετρήθηκε από τις αλλαγές στην ευθυγράμμιση των οφθαλμών και στη μυϊκή παράλυση, κυμάνθηκε από 2 εβδομάδες έως 8 μήνες. Αυτός ο τύπος δράσης παρατηρείται επίσης στον άνθρωπο, και οφείλεται στη διαδικασία δέσμευσης, εσωτερίκευσης και αλλαγών στη νευρομυϊκή σύναψη.

5.3 Προκλινικά Δεδομένα Ασφαλείας

Ενδομυϊκή χορήγηση (Γραμμωτοί μύες)

Σε μελέτη χρόνιας τοξικότητας που έγινε σε αρουραίους έως 12 μονάδες/ζώο, δεν προέκυψε ένδειξη συστηματικής τοξικότητας. Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια στα οποία χορηγήθηκε *botulinum* toxin type A - haemagglutinin complex με ημερήσια ενδομυϊκή ένεση, σε δόσεις 79 μονάδες/kg και 42 μονάδες/kg αντίστοιχα, δεν κατέληξαν σε εμβρυϊκή τοξικότητα. Σε υψηλές δόσεις, και στα δύο είδη παρατηρήθηκε έντονη τοξικότητα στη μητέρα συνδεδεμένη με απώλεια του εμβρύου. Το *botulinum* toxin type A - haemagglutinin complex δεν έδειξε τερατογόνο επίδραση σε αρουραίους ή κουνέλια. Επίσης, σε μελέτες σε αρουραίους πριν ή μετά τη γέννηση, δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στη θυγατρική γενεά F1. Η γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών μειώθηκε λόγω περιορισμένου ζευγαρώματος, ως συνέπεια της μυϊκής παράλυσης σε υψηλές δόσεις.

Σε μία μελέτη νεανικής τοξικότητας, αρουραίοι στους οποίους έγινε εβδομαδιαία χορήγηση από την ηλικία του απογαλακτισμού την ημέρα 21 μετά τη γέννηση έως την ηλικία των 13 εβδομάδων, περίοδος που αντιστοιχεί στην παιδική ηλικία 2 ετών έως την πρώιμη ενηλικίωση (11 χορηγήσεις κατά τη διάρκεια 10 εβδομάδων, έως συνολική δόση περίπου 33U/kg), δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην μεταγενετική αύξηση (περιλαμβάνοντας σκελετική εκτίμηση), την αναπαραγωγική, την νευρολογική και την νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη.

Σε προ-κλινικές μελέτες αναπαραγωγής, νεανικής και χρόνιας τοξικότητας, οι επιδράσεις περιορίστηκαν σε αλλαγές στους μύες όπου χορηγήθηκε η ένεση, σχετιζόμενες με το μηχανισμό δράσης του *botulinum* toxin type A - haemagglutinin complex.

Δεν υπήρξε ερεθισμός μετά τη χορήγηση του *botulinum* toxin type A - haemagglutinin complex στον οφθαλμό κουνελιών.

Ενδοεξωστηριακή χορήγηση

Σε μελέτες τοξικότητας μίας δόσης σε αρουραίους και πιθήκους, δεν βρέθηκαν ευρήματα σχετιζόμενα με την τοξίνη τύπου A του *Clostridium botulinum* στην ουροδόχο κύστη σε οποιαδήποτε από τις δόσεις που ελέγχθηκαν. Σε δόσεις πάνω από τα επίπεδα μη παρατηρούμενου ανεπιθύμητου αποτελέσματος (NOAELs), 67 U/kg για αρουραίους και 40 U/kg για πιθήκους, αναφέρθηκαν και στα δύο είδη απώλεια σωματικού βάρους, μειωμένη δραστηριότητα και σημάδια αναπνευστικής δυσχέρειας. Αυτά τα σημεία είναι ενδεικτικά της συστηματικής τοξικότητας που παρατηρήθηκε επίσης σε προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της ασφάλειας της τοξίνης τύπου A του *Clostridium botulinum* σε γραμμωτούς μύες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων:

Albumin και lactose.

6.2 Ασυμβατότητες:

Δεν είναι καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής:

Η διάρκεια ζωής του προϊόντος είναι 24 μήνες στους 2-8°C.

Ανασυσταθέν διάλυμα:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες μεταξύ 2°C και 8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τους

κινδύνους μικροβιακή μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιείται άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Το Dysport πρέπει να διατηρηθεί σε ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C, όπου θα χορηγηθούν οι ενέσεις, και δεν πρέπει να δοθεί στον ασθενή για φύλαξη.

Να μην καταψύχεται.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Υάλινο φιαλίδιο τύπου I χωρητικότητας 3 ml. Πώμα λυοφιλοποίησης 13 mm από βρωμιούχο βουτύλιο επιπωματισμένο με επίτωμα 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 απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το DYSPORT θα πρέπει να ανασυστάται πριν από τη χρήση σε 1 ml, 2,5 ml ή 5 ml ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προκειμένου να παραχθεί ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα, ελεύθερο σωματιδίων, 500, 200 ή 100 μονάδων ανά ml. Όταν χρησιμοποιείτε 5 ml διαλύτη για ένα φιαλίδιο 500 μονάδων Dysport, ακολουθήστε τα παρακάτω βήματα:

1. Ανασυστήστε ένα φιαλίδιο 500 μονάδων Dysport με 2,5 ml διαλύματος NaCl 9 mg/ml (0,9%), αναδεύστε απαλά και αφήστε το φιαλίδιο στην άκρη.
2. Αναρροφήστε 2,5 ml διαλύματος NaCl 9 mg/ml (0,9%) σε σύριγγα των 5 ml.
3. Χρησιμοποιήστε τη σύριγγα των 5 ml με το διάλυμα NaCl 2,5 ml 9 mg/ml (0,9%) και αναρροφήστε το διάλυμα Dysport από το ανασυσταμένο φιαλίδιο χωρίς να το αναποδογυρίσετε και αναδεύστε απαλά. Η προκύπτουσα συγκέντρωση θα είναι 100 μονάδες/ml.
4. Χρησιμοποιήστε το αμέσως μετά την ανασύσταση στη σύριγγα.

Το εκτεθειμένο κέντρο του ελαστικού πώματος θα πρέπει να καθαρίζεται με οινόπνευμα προτού εισαχθεί η βελόνα στο διάφραγμα. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται βελόνα μεγέθους 23 ή 25. Το Dysport θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά, ενδοδερμικά ή υποδόρια.

Αμέσως μετά τη χορήγηση σε ασθενή, τυχόν υπόλειμμα του Dysport στο φιαλίδιο ή στη σύριγγα πρέπει να αδρανοποιείται με αραιό υποχλωριώδες διάλυμα (χλωρίνη 1%). Στη συνέχεια, όλα τα φιαλίδια και η σύριγγα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τη τυπική διαδικασία.

Τα υγρά διασποράς του Dysport, πρέπει να συλλεγούν με ένα απορροφητικό πανί το οποίο προηγουμένως να έχει εμποτιστεί με υποχλωριώδες διάλυμα.

Αν το προϊόν έρθει σε επαφή με το δέρμα, πρέπει να εκπλυθεί με διάλυμα υποχλωριούχου νατρίου και ακολούθως με άφθονο νερό.

Αν το προϊόν έρθει σε επαφή με τα μάτια, πρέπει να γίνει έκπλυση με άφθονο νερό ή κατάλληλο διάλυμα για οφθαλμική πλύση.

Στην περίπτωση ατυχήματος (κόψιμο ή κατά λάθος ένεση), πρέπει να τηρηθούν οι παραπάνω οδηγίες και να ληφθούν κατάλληλα ιατρικά μέτρα, ανάλογα με τη δόση που ελήφθη.

Οδηγίες αραιώσης για ακράτεια ούρων λόγω νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα:

Το συνολικό αποτέλεσμα μετά την παρασκευή είναι η απόκτηση των απαιτούμενων 15 ml ανασυσταθέντος Dysport για ένεση, διαιρεμένο ισόποσα μεταξύ δύο σύριγγων των 10 ml, με κάθε σύριγγα να περιέχει 7,5 ml ανασυσταμένου Dysport στην ίδια συγκέντρωση.

Μετά την ανασύσταση στη σύριγγα, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Οδηγίες αραιώσης χρησιμοποιώντας φιαλίδια 500 U

- **Για δόση 600 U:** Ανασυστήστε δύο φιαλίδια των 500 U το καθένα με 2,5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% χωρίς συντηρητικό. Στην πρώτη σύριγγα των 10 ml τραβήξτε 1,5 ml από το πρώτο φιαλίδιο και στη δεύτερη σύριγγα των 10 ml τραβήξτε 1,5 ml από το δεύτερο φιαλίδιο. Ολοκληρώστε την ανασύσταση προσθέτοντας 6 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% χωρίς συντηρητικό και στις δύο σύριγγες και αναδεύστε ελαφρά.
Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα να προκύψουν δύο σύριγγες των 10 ml, καθεμία από τις οποίες περιέχει 7,5 ml, παρέχοντας συνολικά 600 U ανασυσταμένου Dysport.
- **Για δόση 800 U:** Ανασυστήστε δύο φιαλίδια των 500 U το καθένα με 2,5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% χωρίς συντηρητικό. Στην πρώτη σύριγγα των 10 ml τραβήξτε 2 ml από το πρώτο φιαλίδιο και στη δεύτερη σύριγγα των 10 ml τραβήξτε 2 ml από το δεύτερο φιαλίδιο. Ολοκληρώστε την ανασύσταση προσθέτοντας 5,5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% χωρίς συντηρητικό και στις δύο σύριγγες και αναδεύστε ελαφρά.
Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα να προκύψουν δύο σύριγγες των 10 ml, καθεμία από τις οποίες περιέχει 7,5 ml, παρέχοντας συνολικά 800 U ανασυσταμένου Dysport.

6.7 Ονομασία και μόνιμη έδρα του υπεύθυνου κυκλοφορίας:

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας:

IPSEN ΜΕΠΕ,

Αγ. Δημητρίου 63, Άλιμος 17456 – Αθήνα

Τηλ: 210 9858930

Τοπικός αντιπρόσωπος για την Κύπρο: GJK Health Pharma Services Ltd, 5^{ος} όροφος, Chiantclair Bld, Σοφούλη 2, 1521 Λευκωσία, Τηλ.: +357 22 818250.

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Ελλάδα: 88322-15/11/2016

Κύπρος: 19337

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ - ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Ελλάδα

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22/11/1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11/06/2015

Κύπρος

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10/07/2001

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19/04/2012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΜΕΡΙΚΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

Ελλάδα: 14/04/2022

Κύπρος: