

ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ

Στην Επιστημονική Διημερίδα
χορηγούνται 15 Μόρια
Συνεχιζόμενης Ιατρικής
Εκπαίδευσης (CME – CPD)
από τον Πανελλήνιο Ιατρικό
Σύλλογο

17-19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2017

ΒΥΤΙΝΑ ΑΡΚΑΔΙΑΣ

«ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΕΙΟ» ΚΛΗΡΟΔΟΤΗΜΑ ΒΥΤΙΝΑΣ



ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ: **ONE TO ONE A.E.**

Νίκης 16, 105 57 Αθήνα • Τηλ.: 2107254383-385-386 • Fax: 2107254384

Email: info@one2onesa.com • <http://www.onetoonecongress.com>

 [onetoonecongress](http://onetoonecongress.com)

Στην Υποτροπιάζουσα - Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση
ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ ΑΠΟ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ TECFIDERA[®]

 **Tecfidera[®]**
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 3-4 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα.

1. Gold R. et al, N Engl J Med. 2012;367(12):1098-1107.



TEC.AD/5.2015

Α. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesishpharma.com
www.genesishpharma.com



Πράσινο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg». **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου. **Δοσολογία** Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Η προαρμυνη μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίδας και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχιστεί η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίδα ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). **Ηλικιωμένοι** Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβάνονταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από του στόματος. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διασπάζεται, να διαλύεται, να απορροφάται ή να μασάται, καθώς η νεφρική επικόλληση των μικροδισκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στα δραστικά ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις** Έκταση παρατηρήθηκε αλλαγές στις νεφρικές και ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) και της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ALT και AST) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρетаταμένη λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξέταση το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <5,5x10⁹/l που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται κατόπιν συζήτησης με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες, η αξιολόγηση των εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμονή του αριθμού των λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l, συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποσημείωση που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων ≥0,5 x 10⁹/l και <0,8 x 10⁹/l για περισσότερο από έξι μήνες. **Μαγνητική τομογραφία** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊόσας πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)** Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρетаταμένης λεμφοπενίας. Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά του JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, αναστείλατε τη θεραπεία με Tecfidera και πραγματοποιήστε κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι κοίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προσδετική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. **Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιτικές θεραπείες** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπευτικές τροποποιήσεις της νόσου σε Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προσθετική ανοσοολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης. **Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ερυθρίδα** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίδα. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίδα, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίδας, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαίσθησης ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. **Οι συνταγογραφούμενοι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίδας** (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). **Λοιμώξεις** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,8x10⁹/l ή <0,5x10⁹/l. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένα έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l σε <1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων ≥0,5 x 10⁹/l και <0,8 x 10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λεμφοκυττάρων παρέμεινε <0,5x10⁹/l με τη συνέχιση της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρетаταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της προϊόσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) (ανατρέξτε στην υποπαράγραφο PML παραπάνω για περαιτέρω λεπτομέρειες). Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής χορήγησης θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επανεξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετική αύξηση των λοιμώξεων. Δεν έχει μελετηθεί ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με Tecfidera ενδέχεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα ορισμένων εμβολίων. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτές ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικοί μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθως χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιραμέρη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, για διάστημα χορήγησης δόσης 4 ημερών, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera και μείωσε την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ερυθρίδας σε μια μελέτη υγιών εθελοντών. Παρόσο, δεν συνιστάται η μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την αντιμετώπιση της ερυθρίδας. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συγχροήγηση με Tecfidera. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΣΑΦ ή λίθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεинуρία) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων οινοπνεύματος δεν μετέβαλε την έκθεση στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων με πρωτεΐνες, ισχυρών αλκοολικών ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά διάλυσης του Tecfidera και, συνεπώς, ενδέχεται να αυχθεί η συχνότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχροήγηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νοργεστίμη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σφαώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tecfidera στην ανδρική γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να αετίζει με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνωση του προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

(επίπτωση ≥10%) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμπτώματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση >1%) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 άνθρωπο-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 άνθρωπο-έτη. Οι συχνότερες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων ορών κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων αντιδράσεων διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: Πολύ συχνές (≥1/10) - Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) - Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) - Πολύ σπάνιες (<1/10.000) - Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊόσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Εξάψεις	Συχνές
	Διάρροια	Πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές
	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
	Λευκωματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Παρακλινικές εξετάσεις		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων **Ερυθρίαση** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκοψαν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφοι 4.2, 4.4 και 4.5). **Γαστρεντερικές** Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκοψαν λόγω των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). **Ηπιακές τρανσαμινάσεις** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπιακών τρανσαμινάσεων. Η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπιακές τρανσαμινάσεις <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπιακών τρανσαμινάσεων σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Δεν υπήρξαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινάσεων κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπιακών τρανσαμινάσεων ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. **Νευρικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση των κλινικών νευρικών συμπτωμάτων (π.χ. πaresthesia) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (7%). Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων των νεφρών και των ουροφόρων οδών ήταν παρόμοια για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera και τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αναφορά σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την εξέταση ούρων, το ποσοστό των ασθενών με τιμές πρωτεΐνης 1+ ή μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεΐνης δεν είχαν περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένος σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διαδοχικά περιστατικά πρωτεϊνουρίας (≥1+). **Αιματολογικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x10⁹/l σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των λοιμώξεων (58% έναντι 60%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,8x10⁹/l ή <0,5x10⁹/l. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των πωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. **Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές. Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθормόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η πληροφόρηση πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον, η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφθηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 11/2016 Λεπτομέρεις πληροφόρησης για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής **ΤΙΜΗ Ενδεικτική (Ν.Τ.):** TECFIDERA GR.CAP 125MG/CAP BtX14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP BtX56: 825,83€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"



ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Η επιτυχία των εκδηλώσεων των δύο προηγούμενων χρόνων το 2014 και το 2016 που έγιναν στην Αθήνα καθώς και η ανάγκη αφενός της συνεχούς ενημέρωσης και αφετέρου της ανταλλαγής απόψεων στα σύγχρονα δεδομένα της Νευρολογίας, οδήγησαν στην πραγματοποίηση της τρίτης μας συνάντησης 17-19 Μαρτίου 2017 στη Βυτίνα Αρκαδίας σε συνεργασία με τον Καθηγητή Ψυχιατρικής Γεώργιο Αλεβιζόπουλο με θέμα:

ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ: ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ.

Η δερματολογία της Επιστημονικής Διημερίδας επικεντρώνεται στις γνωστικές διαταραχές που παρουσιάζονται σε χρόνια νοσήματα με συχνή επίπτωση στην καθημερινή πρακτική της Νευρολογίας όπως: Άνοιες, Πολλαπλή Σκλήρυνση, Κεφαλαλγία.

Όλες οι συνεδριάσεις είναι διαδραστικές με σκοπό την άμεση επικοινωνία ομιλητού και κοινού αφενός και αφετέρου την διαλεύκανση ερωτημάτων και γκρίζων περιοχών στην καθημερινή άσκηση της ιατρικής.

Η δερματολογία ξεκινά από την ιστοπαθολογική παθογενετική και νευροφυσιολογική ερμηνεία των συμπτωμάτων, προχωρά στην εργαστηριακή διερεύνηση και διάγνωση της νόσου και ολοκληρώνεται με την θεραπευτική προσέγγιση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει για τις γνωστικές διαταραχές η νομική τους προσέγγιση, η οποία και θα αναπτυχθεί από τους ειδικούς επιστήμονες.

Η δερματολογία θα έχει ενημερωτικό χαρακτήρα, με αναλύσεις περιπτώσεων workshops απευθυνόμενα στους νεότερους επαγγελματίες υγείας.

Η παρουσία σας θα αποτελέσει ιδιαίτερη χαρά και τιμή για εμάς.

Με εκτίμηση

ΚΛΗΜΕΝΤΙΝΗ Ε. ΚΑΡΑΓΕΩΡΓΙΟΥ





Καμία απειλή δεν είναι μεγαλύτερη από την πίστη μας στη ζωή.

Στις απειλητικές για τη ζωή νόσους, απαντάμε με στοχευμένες θεραπείες, με αποδεδειγμένο όφελος επιβίωσης, αντιμετωπίζοντας τον κάθε ασθενή σαν ιδιαίτερη περίπτωση.

Στην ευχή κάθε ανθρώπου να μην του συμβεί μια σοβαρή ασθένεια, απαντάμε με προληπτικές εξετάσεις που έχουν καταξιώσει τη Roche ως παγκόσμιο ηγέτη και στο χώρο των διαγνωστικών. Κι όταν δεν έχουμε ακόμα απαντήσεις, συνεχίζουμε να τις αναζητάμε, πάντα με σεβασμό, στο πλευρό του ασθενή.



ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Αλεβιζόπουλος

Κ. Ε. Καραγεωργίου

Ι. Παπατριανταφύλλου

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. Αθανασούλη

Γ. Αλεβιζόπουλος

Τ. Αλεξόπουλος

Μ. Αναγνωστούλη

Μ. Ανδρουλή

Μ. Βικελής

Ε. Γιαννούλη

Ν. Γρηγοριάδης

Ε. Δαρδιώτης

Γ. Εμμανουήλ

Ι. Ευδοκίμης

Θ. Καλαμάτας

Φ. Κανούτος

Κ. Ε. Καραγεωργίου

Ε. Καραγεωργίου

Ε. Καραρίζου

Α. Καργάδου

Α. Κωδούνης

Θ. Κωνσταντινίδης

Ε. Λασκαρίδης

Δ. Δ. Μητσικώστας

Χ. Μπακιρτζής

Γρ. Νάσιος

Τ. Ντόσκας

Μ. Νυσταζάκη

Α. Παπαδημητρίου

Δ. Παπαδημητρίου

Δ. Παπαδόπουλος

Α. Παπαδοπούλου

Ι. Παπατριανταφύλλου

Χ. Πίτταρος

Β. Σάκκου

Α. Σπαντιδέας

Κ. Συκαρά

Π. Τούλας

Ν. Φάκας

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 17 ΜΑΡΤΙΟΥ 2017

16:00 - 17:00 Προσέλευση - Εγγραφές

17:00 - 18:00 Παρουσίαση περιστατικών

18:00 - 19:30 **Κλινική Ιστοπαθολογική Συσχέτιση Νευροεκφυλιστικών Συνδρόμων**

Προεδρείο: **Ι. Ευδοκίμίδης, Θ. Κωνσταντινίδης**

Ε. Καραγεωργίου

Σύνδεση μέσω Skype με San Fransisco USA

19:30 - 20:00 **Παθοφυσιολογική και Φαρμακευτική προσέγγιση συνάψεων εγκεφάλου**

Γ. Αλεβιζόπουλος

20:00 - 20:30 **Απεικονιστική Προσέγγιση Γνωσιακών Διαταραχών Ανοϊκών Συνδρόμων -
Διαδραστική Συζήτηση Περιπτώσεων**

Π. Τούλας

20:30 - 21:30 **Επίσημη Ομιλία**

Προεδρείο: **Κ. Ε. Καραγεωργίου, Χ. Πίτταρος**

Μνήμη και Υποκριτική

Σ. Βραχωρίτης

Σκηνοθέτης

Χ. Καραμανίδου

Ηθοποιός

Ε. Χρήστου

Ηθοποιός

22:00

Δείπνο

ΣΑΒΒΑΤΟ, 18 ΜΑΡΤΙΟΥ 2017

**09:00 - 10:30 Προσέγγιση Γνωσιακών Διαταραχών επί Ανοϊκών Συνδρόμων.
Από το σύμπτωμα στη νόσο.
Διαδραστική Συζήτηση**

Προεδρείο: **Φ. Κανούτος, Α. Κωδούνης**

Συντονιστής: **Ι. Παπατριανταφύλλου**

1. Διαγνωστική και Διαφοροδιαγνωστική - Συζήτηση Περιστατικών
2. Προληπτική και Θεραπευτική Προσέγγιση Ανοϊκών Συνδρόμων

Ομιλητές: **Ε. Γιαννούλη, Β. Σάκκου, Κ. Συκαρά**

**10:30 - 11:00 Φαρμακολογική Προσέγγιση Διεγερτικών Συμπτωμάτων, Νευρολογικών
Συνδρόμων με Γνωσιακές Διαταραχές
Γ. Αλεβιζόπουλος**

**11:00 - 11:30 Διαδραστική Διαχείριση Περιστατικών Πολλαπλής Σκλήρυνσης
Κ. Ε. Καραγεωργίου**

11:30 - 11:45 Διάλειμμα

11:45 - 12:15 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Κ. Ε. Καραγεωργίου**

**Η κλινική σημασία της μείωσης του οξειδωτικού stress στην Πολλαπλή
Σκλήρυνση**

Δ. Παπαδόπουλος

Με την ευγενική χορηγία της **Genesis Pharma**

ΣΑΒΒΑΤΟ, 18 ΜΑΡΤΙΟΥ 2017

12:15 - 13:15 Γνωσιακές Διαταραχές Πολλαπλής Σκλήρυνσης. Από το σύμπτωμα στη Νόσο

Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης, Α. Παπαδημητρίου**

Συντονίστρια: **Κ. Ε. Καραγεωργίου**

Παρουσίαση: **Α. Καργάδου, Θ. Καλαμάτας**

Ομιλητές: **Θ. Κωνσταντινίδης, Γ. Νάσιος, Ν. Φάκας**

13:15 - 14:15 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Προεδρείο: **Μ. Αναγνωστούλη**

Γνωσιακές Διαταραχές Πολλαπλής Σκλήρυνσης.

Ο ρόλος του S₁P Υποδοχέα στη μακροχρόνια διαχείριση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Δ. Παπαδημητρίου

Απώλεια Εγκεφαλικού Όγκου και Γνωσιακές Διαταραχές στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Χ. Μπακιρτζής

Με την ευγενική χορηγία της **Novartis Hellas A.E.B.E.**

14:15 - 16:30 Μεσημβρινή Διακοπή

ΣΑΒΒΑΤΟ, 18 ΜΑΡΤΙΟΥ 2017

16:30 - 17:30 WORKSHOP

**Απεικονιστική Προσέγγιση των Γνωσιακών Διαταραχών της Πολλαπλής
Σκλήρυνσης**

Προεδρείο: **Τ. Αλεξόπουλος**

Α. Παπαδοπούλου

Σύνδεση μέσω Skype με Basel Switzerland

Απεικονιστική Προσέγγιση Γνωσιακών Διαταραχών Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Π. Τούλας

17:30 - 18:00 Παθογενετικοί Μηχανισμοί στην Πολλαπλή Σκλήρυνση. Νεότερα Δεδομένα

Δ. Παπαδόπουλος

18:00 - 18:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Επαναπροσδιορίζοντας το θεραπευτικό ταξίδι στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Κ. Ε. Καραγεωργίου

Με την ευγενική χορηγία της **Merck A.E.**

18:30-19:00 Διάλειμμα

ΣΑΒΒΑΤΟ, 18 ΜΑΡΤΙΟΥ 2017

19:00 - 20:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

**Οι Γνωσιακές Διαταραχές στην Πολλαπλή Σκλήρυνση: από το αίτιο
στο αποτέλεσμα και ο ρόλος των θεραπειών**

Προεδρείο - Εισαγωγή: **Κ. Ε. Καραγεωργίου**

Μηχανισμοί της Πολλαπλής Σκλήρυνσης που οδηγούν στην λειτουργική και κινητική
αναπηρία.

Ε. Δαρδιώτης

Το κλινικό προφίλ των Γνωσιακών Διαταραχών στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Τ. Ντόσκας

Ερωτήσεις – Συζήτηση

Με την ευγενική χορηγία της **Sanofi Genzyme**

20:00 - 21:00 Νομική Προσέγγιση Γνωσιακών Διαταραχών Νευρολογικών Παθήσεων

Προεδρείο - Συντονιστής: **Γ. Αλεβιζόπουλος**

Μείζονες νόσοι ΚΝΣ και δικαιοπρακτική Ικανότητα

Ε. Λασκαρίδης

Προγενέστερες Οδηγίες: Αναζητώντας τη βούληση του ασθενούς

Μ. Ανδρουλή

Ποσοτικοποίηση βουλητικής ικανότητας αποφάσεων λήψης θεραπείας

Μ. Νυσταζάκη

Αστική πραγματικότητα - Ο ρόλος του γιατρού

Γ. Αλεβιζόπουλος

ΚΥΡΙΑΚΗ, 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2017

09:30 - 10:00 Χρόνια Ημικρανία. Νεότερα Διαγνωστικά Κριτήρια

Προεδρείο: Γ. Εμμανουήλ, Ε. Καρarıζου
Α. Αθανασούλη

10:00 - 10:30 Γνωσιακές Διαταραχές στην Χρόνια Ημικρανία. Διαδραστική Συζήτηση
Α. Σπαντιδέας, Θ. Κωνσταντινίδης

10:30 - 11:00 ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ
Μονοκλωνικά Αντισώματα στη Θεραπεία της Ημικρανίας
Δ. Δ. Μητσικώστας

Με την ευγενική χορηγία της **Novartis Hellas A.E.B.E.**

11:00 - 12:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ
Κατανοώντας τη Χρόνια Ημικρανία

Συντονίστρια: Κ. Ε. Καραγεωργίου

Παθοφυσιολογία της Νόσου

Δ. Δ. Μητσικώστας

Τρόπος Δράσης Βοτουλινικής Τοξίνης

Θ. Κωνσταντινίδης

Σύνοψη Κλινικών Δεδομένων

Μ. Βικελής

Με την ευγενική χορηγία της **Allergan Hellas**

ΕΠΑΝΑΣΧΕΔΙΑΖΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΕΠΑΝΑΚΑΘΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

PLEGRIDY: Η πρώτη και μοναδική πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα-1α που ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς στην υποτροπιάζουσα, διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση^{1,2}

- 36% μείωση του επησιοποιημένου ρυθμού υποτροπών³
- 54% μείωση του κινδύνου εξέλιξης της αναπηρίας επιβεβαιωμένης στις 24 εβδομάδες¹
- Υποδόρια χορήγηση κάθε 2 εβδομάδες¹



Fig. 62/04/2014

Βιβλιογραφία:

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Plegridy
2. Tramacere I et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9, Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381
3. Calabresi PA et al. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):657-65

Για Συνταγογραφικές Πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 15 του εντύπου
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γενική Θέρμη Α.Ε.

 **ΚΑΘΕ 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ¹**
plegridy®
(πεγκιντερφερόνη βήτα-1α)
ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ¹



Λ. Κηφισός 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771600, Fax: 210 8891918
e-mail: info@genesishpharma.com
www.genesishpharma.com



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Α. Αθανασούλη

Νευρολόγος, Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Γ. Αλεβιζόπουλος

Ψυχίατρος MD, PharmD, PhD, DFP, MAPA Καθηγητής Ψυχιατρικής Ε.Κ.Π.Α., Ψυχιατρικό Τμήμα Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

Τ. Αλεξόπουλος

Δρ, Νευρολόγος-Νευροφυσιολόγος, Προϊστάμενος τμήματος Νευροφυσιολογίας Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

Μ. Αναγνωστούλη

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α., Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική «Αιγινήτειο»

Μ. Ανδρουλή

Δικηγόρος, ΜΔΕ Ποινικό Δίκαιο, Γραμματέας της Ακαδημίας Δικανικής Ιατρικής και Συναφών Επιστημών

Μ. Βικελής

Νευρολόγος, Msc in Headache Medicine, PhD

Ε. Γιαννούλη

Νευρολόγος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Ν. Γρηγοριάδης

Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας & Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Ε. Δαρδιώτης

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Γ. Εμμανουήλ

Νευρολόγος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Ι. Ευδοκίμίδης

Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ, Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Θ. Καλαμάτας

Νευρολόγος, Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Φ. Κανούτος

Παθολόγος, Γηρύατρος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Κ. Ε. Καραγεωργίου

Νευρολόγος Ψυχίατρος, MD, PhD Διευδύντρια Νευρολογικού Τμήματος Ιατρικού Κέντρου Αθηνών, τ. Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας

Ε. Καραγεωργίου

MD, PhD Adjunct Assistant Professor Memory and Aging Cente, Neurology Department University of California San Francisco USA

Ε. Καραρίζου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Α. Καργάδου

Νευρολόγος, Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Α. Κωδούνης

Νευρολόγος, MD, PhD, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ

Θ. Κωνσταντινίδης

Νευρολόγος, MD, PhD, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Ε. Λασκαρίδης

LL. M. (Heidelberg), Dr. iur. (Heidelberg), Δικηγόρος
Αθηνών παρ' Αρείω Πάγω, Μέλος Ε.Α. Ιατρικώς
Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, τ. Ειδικός Επιστήμονας
στη Νομική Σχολή Δ.Π.Θ και στον Κύκλο Υγείας
Συνηγόρου του Πολίτη

Δ. Δ. Μητσικώστας

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Α' Νευρολογική
Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αιγινήτειο», Πρόεδρος
Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας

Χ. Μπακιρτζής

Νευρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης
Β' Νευρολογικής Κλινικής ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Γρ. Νάσιος

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος
Λογοθεραπείας ΤΕΙ Ηπείρου

Τ. Ντόσκας

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής ΝΝΑ

Μ. Νυσταζάκη

Νοσηλεύτρια ΠΕ, Μsc Ψυχικής Υγείας, Διδάκτωρ
Ε.Κ.Π.Α.

Α. Παπαδημητρίου

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής
Θεσσαλίας, Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος
«Ερρίκος Ντυνάν»

Δ. Παπαδημητρίου

Νευρολόγος MD, PhD, Επιμελήτρια Α', Διευθύντρια
Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center

Δ. Παπαδόπουλος

MD, PhD FEBN, Νευρολόγος - Νευροανοσολόγος,
Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος και Υπεύθυνος
Ιατρείου Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Ιατρικό Κέντρο,
Παλαιό Φάληρο

Α. Παπαδοπούλου

Dr.med., Resident in Dept.of Neurology, University
Hospital Basel

Ι. Παπατριανταφύλλου

Ψυχίατρος, Ιατρείο Διαταραχών Μνήμης, Ιατρικό
Κέντρο Αθηνών

Χ. Πίτταρος

Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου
Αθηνών, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Β. Σάκκου

Νευρολόγος, Συνεργάτης Νευρολογικού Τμήματος
Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

Α. Σπαντιδέας

Παθολόγος, Κλινικός Φαρμακολόγος

Κ. Συκαρά

Ψυχολόγος ΜΑ, Συνεργάτης Νευρολογικού Τμήματος
Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

Π. Τούλας

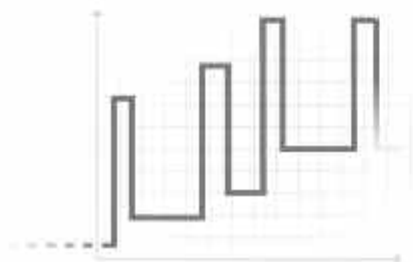
Νευροακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος
Απεικόνισης, Όμιλος Βιοϊατρικής, Μονάδα Έρευνας
Ακτινολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Ν. Φάκας

Νευρολόγος, MD, PhD, Διευθυντής Νευρολογικής
Κλινικής 401 ΓΣΝΑ, Αθήνα

ΚΑΝΕΙ ΠΡΑΞΗ ΤΗΝ ΥΠΟΣΧΕΣΗ

για αλλαγή στην εικόνα της πολλαπλής σκλήρυνσης²



LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{IV}

SANOFI GENZYME 

Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα,
Τηλ.: 210-9001830/888, Fax 210-994 4062

1. Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος 2. Fox EJ, Arnold DL, Cohen JA, et al. Durable efficacy of alemtuzumab on clinical outcomes over 5 years in CARE-MS II with most patients free from treatment for 4 years. Presented at the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 7-10, 2013, Barcelona, Spain.

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ LEMTRADA 12 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμτουζουμάμπης σε 1,2 ml (10 mg/ml). Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε ενιαίωρα καλλιέργειας, κυττάρων θηλαστικού (Οδηγικής Κινεζικού Κρικτιού) μέσα σε θρεπτικό υλικό. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα). Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα με pH 7,0 - 7,4. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το LEMTRADA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η αγωγή με LEMTRADA πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από νευρολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΠΣ. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι οι ειδικοί χειριστές 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών και αντιμετώπιση των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα των αυτοάνοσων παθήσεων και λοιμώξεων. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αντιδράσεων υπερευαίσθησίας ή/και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του LEMTRADA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης). **Δοσολογία** Η συνιστάμενη δόση του LEMTRADA είναι 12 mg/ημέρα, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε 2 συνεδρίες. • Πρώτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 60 mg) • Δεύτερη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), χορηγούμενα 12 μήνες μετά την πρώτη συνεδρία. Δόσεις που έχουν παραλειφθεί δεν θα πρέπει να χορηγούνται την ίδια ημέρα με άλλη προγραμματισμένη δόση. **Παρακολούθηση ασθενών** Η θεραπεία συνιστάται ως 2 συνεδρίες (βλ. δοσολογία) με παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών από την έναρξη της αγωγής μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). **Προβλεπόμενη** Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προθεραπεία με κορτικοστεροειδή 4.8 πριν από τη χορήγηση του LEMTRADA σε καθμία από τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης για τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας με LEMTRADA. Επιπλέον, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικής λήψης αντιαιμοπεταλιακών και/ή αντιπηκτικών πριν τη χορήγηση του LEMTRADA. Πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς από του στόματος προφυλακτική αγωγή κατά της λοίμωξης από έρπητα η οποία να ξεκινά από την πρώτη ημέρα κάθε συνεδρίας και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. επίσης την ενότητα «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4.4). Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σε ασθενείς 200 mg σκυλοβόρινης δύο φορές την ημέρα ή άλλη ισοδύναμη αγωγή.

Ηλικιωμένοι Οι κλινικές μελέτες δεν περιέλαβαν ασθενείς άνω των 55 ετών. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν ο πληθυσμός αυτός ανταποκρίνεται διαφορετικά απ' ό,τι οι νεότεροι ασθενείς. **Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία** Το LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε παιδιά με ΠΣ ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αλεμτουζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το LEMTRADA πρέπει να αραιωθεί πριν την έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 4 ωρών. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Το LEMTRADA δεν ενδείκνυται για ασθενείς με μια ενεργή νόσο ή για εκείνους που είναι σταθεροποιημένοι με την τρέχουσα θεραπεία. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς. Πριν την αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και τα οφέλη, καθώς και για την ανάγκη δέσμευσής του σε παρακολούθηση για 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του LEMTRADA. **Αυτοάνοσια** Η αγωγή ενδέχεται να οδηγήσει στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων και να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η αυτοάνοση θρομβοκυτταρική πορφύρα (ITP), οι θυρεοειδικές διαταραχές ή, σπάνια, κάποιες νεφροπάθειες (π.χ., νόσος κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες αυτοάνοσες παθήσεις εκτός της ΠΣ, παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει επίδειξη των προϋπάρχουσων αυτοάνοσων παθήσεων μετά τη θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη. **Αυτοάνοση θρομβοκυτταρική πορφύρα (ITP)** Σοβαρά συμβλήματα ITP έχουν παρατηρηθεί στο 1% περίπου των ασθενών που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ΠΣ, ένας ασθενής ανέπτυξε ITP που παρέμεινε αδιάγνωστη πριν την εφαρμογή των απαιτήσεων για μηνιαία αιματολογική παρακολούθηση και απεβίωσε από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η εκδήλωση της ITP παρατηρήθηκε κατά κανόνα μεταξύ 14 και 36 μηνών μετά από την πρώτη έκθεση. Τα συμπτώματα της ITP μπορεί να περιλαμβάνουν (χωρίς να περιορίζονται σε) εύκολη δημιουργία μώλωπα, πτεχέριες, αυτόματη βλεννογονοδερματική αιμορραγία (π.χ. επίσταση, αιμόπτυση) και εμμηνορροία εντονότερη από το κανονικό ή ακανόνιστη. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη νόσου anti-GBM (βλ. παρακάτω) και θα πρέπει να παρατηρείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θυμίζε στον ασθενή ότι θα πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι και 48 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτή τη χρονική περίοδο, εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται βάσει των κλινικών ευρημάτων που υποδηλώνουν ITP. Εάν υπάρχουν υποψίες για ITP, πρέπει να γίνεται αμέσως γενική εξέταση αίματος. Εάν επιβεβαιωθεί η εκδήλωση ITP, θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την άμεση παροχή ειδικού ιατρού. Στοιχεία από κλινικές δοκιμές στην ΠΣ έχουν δείξει ότι η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις αιματολογικής παρακολούθησης και η εκπαίδευση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της ITP έχουν οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ITP, με τα περισσότερα περιστατικά να ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της αγωγής με LEMTRADA μετά από την εκδήλωση ITP είναι άγνωστος. **Νεφροπάθειες** Νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM), παρατηρήθηκαν στο 0,3% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και γενικά εκδηλώθηκαν εντός 39 μηνών μετά από την τελευταία χορήγηση του LEMTRADA. Στις κλινικές δοκιμές υπήρξαν 2 περιπτώσεις νόσου anti-GBM. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, αναγνωρίστηκαν έγκαιρα μέσω κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και οδήγησαν σε θετική έκβαση μετά από θεραπευτική αγωγή. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροπάθειας ενδέχεται να περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων κρεατίνης στον ορό, αιματουρία ή/και πρωτεϊνουρία. Αν και δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές, κυψελιδική αιμορραγία που εκδηλώνεται ως αιμόπτυση ενδέχεται να εμφανιστεί με τη νόσο anti-GBM. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη ITP (βλ. παραπάνω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που ενδέχεται να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Η νόσος anti-GBM ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια που

χρήζει αμοκαθάρσης ή/και μεταμόσχευσης αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα, ενώ μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή αν δεν αντιμετωπιστεί καθόλου. Πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων κρεατίνης στον ορό πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Πρέπει να γίνεται ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση πριν την έναρξη και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Η παρατήρηση κλινικών σημαντικών αλλαγών σε σχέση με τις τιμές αναφοράς στα επίπεδα κρεατίνης ορού, η ανίχνευση αιματουρίας ή/και η πρωτεϊνουρία πρέπει να οδηγούν σε περαιτέρω αξιολόγηση για νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης παραπομπής σε ειδικό ιατρό. Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των νεφροπαθειών ενδέχεται να μειώσουν τον κίνδυνο δυσμενούς έκβασης. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της θεραπείας με LEMTRADA μετά από εκδήλωση νεφροπαθειών είναι άγνωστος. **Θυρεοειδικές διαταραχές** Υπολογίζεται ότι αυτόνοσες θυρεοειδικές διαταραχές παρατηρήθηκαν στο 36% των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, σε διάστημα 48 μηνών μετά από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA. Η επίπτωση συμβαμάτων από τον θυρεοειδή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό θυρεοειδικών διαταραχών τόσο στην ομάδα αγωγής με LEMTRADA όσο και στην ομάδα αγωγής με ιντερφερόν β-1α (IFNβ 1α). Σε ασθενείς με εξελισσόμενες θυρεοειδικές διαταραχές, η LEMTRADA πρέπει να χορηγείται εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους. Οι αυτόνοσες θυρεοειδικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό. Τα περισσότερα συμβλήματα ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Πριν από την έγκριση, σοβαρά συμβλήματα εκδηλώθηκαν σε <1% των ασθενών, ενώ μόνον η νόσος Basedow (γνωστή και ως νόσος του Graves), ο υπερθυρεοειδισμός και ο υποθυρεοειδισμός εκδηλώθηκαν σε περισσότερους από έναν ασθενείς. Τα περισσότερα συμβλήματα από τον θυρεοειδή αντιμετωπίστηκαν με συμβατική ιατρική θεραπεία, ωστόσο, κάποιος ασθενής χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς που ανέπτυξαν συμβλήματα από τον θυρεοειδή, επιτράπηκε να λάβουν ξανά θεραπεία με LEMTRADA. Αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη, οι ασθενείς που έλαβαν ξανά θεραπεία, γενικά, δεν εκδήλωσαν επιδείνωση της σοβαρότητας των θυρεοειδικών διαταραχών. Η περαιτέρω θεραπεία με LEMTRADA θα πρέπει να εξετάζεται, ανά περίπτωση, αφού ληφθεί υπόψη η κλινική κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς. Θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς, όπως μέτρηση των επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, πριν από την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν θυρεοειδική δυσλειτουργία. Η νόσος του θυρεοειδούς συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για γυναίκες, οι οποίες είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). Σε κλινικές δοκιμές, η κατάσταση των αντιωσμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπερεξέτασης (anti-TPO) του ασθενούς πριν από την αγωγή, δεν ήταν ενδεικτική εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας σχετιζόμενης με τον θυρεοειδή. Οι μισοί ασθενείς που εξετάστηκαν και βρέθηκαν θετικοί πριν τη θεραπεία και το ένα τέταρτο των ασθενών που εξετάστηκαν και βρέθηκαν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO εκδήλωσαν σύμβαμα από τον θυρεοειδή. Η συντηρητική πλειοψηφία (περίπου 80%) των ασθενών που εκδήλωσαν σύμβαμα από τον θυρεοειδή μετά την αγωγή ήταν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO. Συνεπώς, ανεξάρτητα από την κατάσταση των αντισωμάτων anti-TPO πριν από την αγωγή, οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητη ενέργεια από τον θυρεοειδή και πρέπει να κάνουν περιοδικά όλες τις εξετάσεις, όπως περιγράφεται παραπάνω. **Κυτταροπενίες** Πιθανολογούμενες αυτόνοσες κυτταροπενίες, όπως ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία και πανκυταροπενία, δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Τα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος (βλ. παραπάνω στην ενότητα περί ITP) πρέπει να χρησιμοποιούνται για να παρακολουθούνται οι ασθενείς για κυτταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία κυτταροπενίας, θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την παροχή ειδικού ιατρού. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (AZE)** Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (AZE) ορίστηκε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την έγχυση του LEMTRADA. Οι περισσότερες από αυτές ενδέχεται να οφειλόταν στην έκλυση κυτταροκινών κατά την έγχυση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, εκδήλωσαν ήπιες έως μέτριες σοβαρότητες AZE κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg, στις οποίες συχνά περιλαμβάνονταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρετός, ναυτία, κνίδωση, κνησμός, αίσθημα, ρίγη, εξάψη, κόπωση, δύσπνοια, δυσγευσία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, δυσπεψία, ζάλη και άγχος. Σοβαρές αντιδράσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλάμβαναν περιπτώσεις πυρετός, κνίδωσης, κοιλιακής μαρμαρυγής, ναυτίας, θωρακικής δυσφορίας και υπόταση. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναφύλαξης ενδέχεται να μοιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι πιο σοβαρές ή ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφυλαξία, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, προκειμένου οι επιδράσεις από τις αντιδράσεις στην έγχυση να είναι ήπιότερες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντισπασμωδική ή/και αντιπηκτική πριν από τουλάχιστον μία έγχυση LEMTRADA. AZE ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί AZE, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλά ανεκτή, η διάρκεια της μπορεί να παραταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγχυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφυλαξία ή οι σοβαρές αντιδράσεις που επέβαλαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφυλαξίας ή της σοβαρών αντιδράσεων. **Λοιμώξεις** Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόν β-1α [IFNβ 1α] υποδόριας (44 μ 3 φορές εβδομαδιαίως) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας. Οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA απ' ό,τι στους ασθενείς υπό IFNβ 1α περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη που ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κολλίτιδα, στοματικό έρπητα, γρίπη και βρογχίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA συγκρινόμενο με 1% των ασθενών που έλαβαν IFNβ-1α σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: σκληροκοιτίτιδα, γαστροεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή. Σοβαρές λοιμώξεις από ιο ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς ανεμοβλογιάς και της επανενεργοποίησης του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg (0,3%) στις κλινικές δοκιμές συγκρινόμενα με την IFNβ-1α (0%). Έχει αναφερθεί τραχηλική λοίμωξη από τον ιό των θηλαστικών ανθρώπου (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg (2%). Συνιστάται ετήσιας προσυμπτωματικός έλεγχος για τον HPV στις θήλεις ασθενείς. Έχει αναφερθεί ψυμιατισμός στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA και IFNβ-1α σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα ψυμιατισμός αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδημικής της νόσου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («λανθάνουσα») λοίμωξη ψυμιατισμού, όπως ορίζουν οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες. Λιστερίωση/μηνιγγίτιδα από λιστερία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA, γενικά εντός ενός μηνός από την έγχυση LEMTRADA. Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος, οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση ωμών ή μη επεξεργασμένων μαγειρεμένων κρεάτων, τα μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα για τουλάχιστον ένα μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Επιπλέον, μυκητιασικές λοιμώξεις, ιδίως καντιντίαση του στόματος και κοιλιακή καντιντίαση, εκδηλώθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12%) απ' ό,τι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IFNβ-1α (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι ιατροί θα πρέπει

να εξετάσουν το ενδεχόμενο να καθυστερήσουν την έναρξη της χορήγησης LEMTRADA σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη μέχρι να ελεγχθεί πλήρως η λοίμωξη. Η προφυλακτική αγωγή με κάποιον από τον στόματος παράγοντα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της αγωγής με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνεδρία. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα με ή μετά από αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδοχόμενες συνδυαστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνιας λοίμωξης αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσυμπτωματικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, ενώ απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HBV ή/και του HCV, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανενεργοποίηση του ιού ως συνέπεια της προϋπάρχουσας κατάστασής τους. Κακοήθεια Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή/και εξελισσόμενη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο η αλεμτουζουμάμη φέρει υπέρβαρο κίνδυνο για ανάπτυξη θυροειδικών κακοήθειων, αφού η θυροειδική αυτοάνοση ενδέχεται να αποτελεί ίδια παράγοντα κινδύνου για κακοήθειες του θυροειδούς. Αντιυάληψη Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και δυναμική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.6). Εμβόλια Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν ολοκληρώσει τις κατά τόπους υποχρεώσεις ανοσοποίησης τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσολογικής απάντησης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ιούς μετά από μια συνεδρία με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσης σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνεπώς αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνεδρία LEMTRADA. Εξετάσεις αντιωμάτων / εμβολιασμός κατά του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μια συνεδρία με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) πρέπει να εξεταστούν για την παρουσία αντιωμάτων κατά του VZV. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού των αρνητικών για αντισώματα ασθενών έναντι του VZV πριν την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να φθάσει στην πλήρη δραστηριότητα του ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβάλλετε την αγωγή με LEMTRADA για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συνιστώμενες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών Εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε περιοδικά διαστήματα επί 48 μήνες μετά από την τελευταία συνεδρία με LEMTRADA προκειμένου να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πρώιμα σημεία αυτοάνοσης νόσου:

- Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Επίπεδα креатίνης στον ορό (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Έλεγχος της θυροειδικής λειτουργίας, όπως επίπεδα θυροειδοτρόπου ορμόνης (πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια) Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες ή δυσλειτουργία του θυροειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις. Πληροφορίες από τη χρήση της αλεμτουζουμάμης πριν την άδεια κυκλοφορίας του LEMTRADA στην αγορά πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν πριν από την έγκριση του LEMTRADA, κατά τη χρήση της αλεμτουζουμάμης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας Β κυττάρων (B-ΧΛ), καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες (π.χ. 30 mg) από αυτές που συνιστώνται για την αγωγή της ΠΣ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητάς τους ή η τεκμηρίωση της αιτιολογικής σχέσής τους με την έκθεση στην αλεμτουζουμάμη. Αυτοάνοση νόσος Τα αυτοάνοσα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία (συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού), επίκτητη αιμοροφιλία, νόσο αντι-GBM και νόσο του θυροειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτοάνοσα φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτοάνοσης θρομβοπενίας, της απλαστικής αναιμίας, του συνδρόμου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευροπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Ένα θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμτουζουμάμη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσχεύματος-έναντι-ξενιστή, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχοσπασμό, υποξία, συγκοπή, πνευμονικές διηθήσεις, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίζθηκαν με αλεμτουζουμάμη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί προίουσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με Β-ΧΛΛ με ή χωρίς αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με Β-ΧΛΛ που έλαβαν αλεμτουζουμάμη δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Σοβαρές μορφές αιμορραγικής αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. Καρδιακές διαταραχές Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη που είχαν αντιμετωπίσει προηγουμένως με δυναμτικές καρδιοτοξικούς παράγοντες. Λεμφοεπιδερμιακές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr Λεμφοεπιδερμιακές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με το LEMTRADA χρησιμοποιώντας τη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΣ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπιστεί με β-ιντερφερόνη και οξική γλυταμίνη χρειάστηκε να διακόψουν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω μιας συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη συνεδρία. Εγκυμοσύνη Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LEMTRADA στις έγκυες γυναίκες. Το LEMTRADA θα πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντιακό φραγμό ή αλεμτουζουμάμη ενδέχεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντιακό φραγμό και συνεπώς να αποτελέσει δυναμικά κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμη μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η νόσος του θυροειδούς (βλ. παράγραφο 4.4 *Θυροειδικές διαταραχές*)

συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για τις γυναίκες που είναι έγκυες. Εάν ο υποθυρεοειδισμός δεν αντιμετωπιστεί κατά την κύηση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής και επιπτώσεων στο έμβρυο, όπως διανοητική καθυστέρηση και νανισμό. Στις μητέρες με νόσο του Graves, τα μητρικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μπορούν να μεταβιβαστούν στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και μπορούν να διακόπτεται κατά τη διάρκεια κάθε νόσο του Graves. Θηλασμός Η αλεμτουζουμάμη ανιχνεύθηκε στο γάλα και στα νεογνά θηλυκών ποικιλών που γαλουχούσαν. Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να υπολογιστεί. Κατά συνέπεια, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια κάθε θεραπευτικής συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Ωστόσο, τα οφέλη από την ανοσία που προσδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να υπερισχύουν των κινδύνων από την δυναμτική έκθεση του θηλάζοντος βρέφους στην αλεμτουζουμάμη. Γονιμότητα Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα κλινικής ασφάλειας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στη γονιμότητα. Σε μια υπο-μελέτη με 13 άνδρες ασθενείς που έλαβαν αλεμτουζουμάμη (είτε 12 mg είτε 24 mg), δεν παρατηρήθηκε ασπερμία, αζωοσπερμία, σταθερά μειούμενος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητικότητας ή αύξηση στις μορφολογικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων. Είναι γνωστό ότι η CD52 απαντάται στους αναπαραγωγικούς ιστούς του ανθρώπου και των τρωκτικών. Τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ανθρώποποιημένων ποικιλών (βλ. παράγραφο 5.3), ωστόσο μια δυναμική επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα κατά την περίοδο της έκθεσης είναι άγνωστη με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις του LEMTRADA στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι περισσότεροι ασθενείς εκδηλώνουν ΑΣΕ οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιες από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (ΑΣΕ) (π.χ. ζάλη) ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές και απαιτείται προσοχή μέχρι να υποχωρήσουν. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας Συνολικά 1.188 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ (RRMS) που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12 mg ή 24 mg) αποτέλεσαν τον πληθυσμό ασφαλείας σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση της ασφαλείας επί 2.363 έτη-ασθενών και ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 24 μηνών. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αυτοάνοση (ΙΤΡ, θυροειδικές διαταραχές, νεφροπάθειες, κυτταροπενίες), οι ΑΣΕ και οι λοιμώξεις. Αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το LEMTRADA (σε ≥20% των ασθενών) είναι το εξάνθημα, η κεφαλαλγία, η πυρεξία και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας για διάστημα μέχρι 24 μηνών από ασθενείς με RRMS που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την εισόδο στη μελέτη και επί 3 διαδοχικές ημέρες κατά τον 12ο Μήνα της Μελέτης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν σε ≥0,5% των ασθενών παρατίθενται κατά Κατηγορία/Όργανο Σύστημα (ΚΟΣ) και κατά Προτιμώμενο Όρο (ΠΟ) του κωδικού Λεξικού για Κανονιστικές Δραστηριότητες (MedDRA). Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνήθη: πολύ συχνές (≥ 1/10) συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). Σε κάθε ομάδα συστημάτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. **Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη 1, 2 και 3 που παρατηρήθηκαν σε ≥0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παραιοτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, στοματικός έρπης, καντιντίαση του στόματος, αιδιοκολπική καντιντίαση, γρίπη, λοίμωξη του ωτός	Οδοντική λοίμωξη, έρπης των γεννητικών οργάνων, ονχομυκητίαση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφοδενοπάθεια	Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Νόσος του Basedow, υπερθυρεοειδισμός, αυτοάνοση θυροειδίτιδα, υποθυρεοειδισμός, βρογχοκήλη, εξέταση για αντιθυροειδικά αντισώματα Θετική	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία*, άγχος		Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υποτροπή της ΠΣ, ζάλη*, υπαισθησία, παραισθησία, τρόμος, δυσγευσία*	Διαταραχή αισθητικότητας, υπεραίσθησία
Οφθαλμικές διαταραχές		Όραση θαμπή	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία*, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές	Εξάφνη*	Υπόταση*, υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια*, βήχας, επίσταξη, άλγος στοματοφάρυγγα	Συσφικτικό αίσθημα λαιμού, λόξυγμα, ερεθισμός του λαιμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλοοραγία, δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*	Γενικευμένο εξάνθημα*, ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρωσία, ακμή	Φλύκταινα, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου, μυϊκοί σπασμοί, αυχεναλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματουρία	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση	Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας), αμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*	Θωρακική δυσφορία*, ρίγη*, άλγος*, οίδημα περιφερικό, εξασθένιση, γριππώδης συνδρομή, κακουχία, άλγος της θέσης εγχύσης	
Παρακλινικές εξετάσεις			Σωματικό βάρος μειωμένο
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπας	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Οι όροι που επισημαίνονται με αστερίσκο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ΑΣΕ περιλαμβάνουν επίσης την κολπική μαρμαρυγή και την αναφυλαξία, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβάματα (βλ. παράγραφο 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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δύο ασθενείς με ΠΣ έλαβαν τυχαία μέχρι 60 mg LEMTRADA (δολιχά τη συνολική δόση για την πρώτη συνεδρία) με μία έγχυση και εκκρίθηκαν σοβαρές αντιδράσεις (κεφαλαλγία, εξάνθημα και είτε υπόταση είτε φλεβοκομβική ταχυκαρδία). Δόσεις LEMTRADA μεγαλύτερες από αυτές που δοκιμάστηκαν στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να αυξήσουν την ένταση ή/και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση ή τις ανοσολογικές επιδράσεις του. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της αλεμτουζουμάμης. Η αγωγή αποτελείται από διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικό ανοσοκατασταλτικό, κωδικός ATC: L04AA34. Μηνιασμός δόσης Η αλεμτουζουμάμη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα που παράγεται από DNA και στρέφεται κατά της γλυκοπρωτεΐνης CD52 της κυτταρικής επιφάνειας, μεγέθους 21-28 kD. Η αλεμτουζουμάμη είναι ένα κάππα αντισώμα IgG1 με δομή από ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές και σταθερές περιοχές, και με περιοχές καθορισμού συμπληρωματικής κατάποσης από μονοκλωνικό αντισώμα τρακτικό (απουσία). Το αντισώμα έχει κατά προσέγγιση μοριακό βάρος 150 kD. Η αλεμτουζουμάμη συνδέεται με το CD52, ένα αντίδοτο της κυτταρικής επιφάνειας που απαντάται σε υψηλά επίπεδα στα Τ (CD3⁺) και τα Β (CD19⁺) λεμφοκύτταρα και σε χαμηλότερα επίπεδα στα φυσικά φονικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ποσότητα του CD52 που ανιχνεύεται στα ουδετερόφιλα, τα πλασματοκύτταρα και τα βασεοκύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζουμάμη δρα μέσω αντισωματοεξαρτημένης διακύτταρης επιτελομένης κυτταρολύσης και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα, μετά τη σύνδεσή της με την κυτταρική επιφάνεια των Τ και των Β λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το LEMTRADA ασκεί τη θεραπευτική του δράση στον ΠΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ωστόσο, έρευνες δείχνουν ότι ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση μέσω εξάλειψης και επαναποικισμού των λεμφοκυττάρων, υπερπληθυσμών και των εξής: - Μεταβολές στον αριθμό, τις αναλογίες και τις ιδιότητες ορισμένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μετά τη θεραπεία - Αυξημένη παρουσία ρυθμιζών υποπληθυσμών Τ κυττάρων - Αυξημένη παρουσία Τ και Β λεμφοκυττάρων λήψης - Παροδικές επιδράσεις σε συστατικά της εγγενούς ανοσίας (δηλαδή, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, φυσικά φονικά κύτταρα) Η μείωση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων Β και Τ κυττάρων από το LEMTRADA και ο επακόλουθος επαναποικισμός τους ενδέχεται να ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής, το οποίο τελικά επιβαρύνει την εξέλιξη της νόσου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις Το LEMTRADA εξαλείφει τα κυκλοφορούντα Τ και Β λεμφοκύτταρα μετά από κάθε συνεδρία, με τις κατώτατες τιμές να παρατηρούνται 1 μήνα μετά από μία συνεδρία (το πρωιμότερο χρονικό σημείο μετά τη θεραπεία στις μελέτες φάσης 3). Τα λεμφοκύτταρα επαναποικίζονται με την πάροδο του χρόνου, με την ανάκαμψη των Β κυττάρων συνήθως να ολοκληρώνεται εντός 6 μηνών. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων CD3⁺ και CD4⁺ αυξάνονται πιο αργά προς το φυσιολογικό, αλλά γενικά δεν επανεμφανίζονται στα αρχικά επίπεδα μέχρι τους 12 μήνες μετά την αγωγή. Το 40% των ασθενών περίπου παρουσιάζει συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) μέχρι τους 6 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, και το 80% των ασθενών περίπου είχε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το LLN μέχρι τους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινοφίλα, τα βασεοφίλα και τα φυσικά φονικά κύτταρα επηρεάζονται μόνο παροδικά από το LEMTRADA. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA αξιολογήθηκαν σε 3 τυχαίοποιημένες, τυφλές ως προς τον αξιολογητή κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με δραστική ουσία, σε ασθενείς με RMS.

Για τις μελέτες 1 και 2, Το Σχεδιασμό/τα δημογραφικά στοιχεία των Μελετών και τα αποτελέσματά τους φαίνονται στον Πίνακα 2 και στον Πίνακα 3 αντίστοιχα.

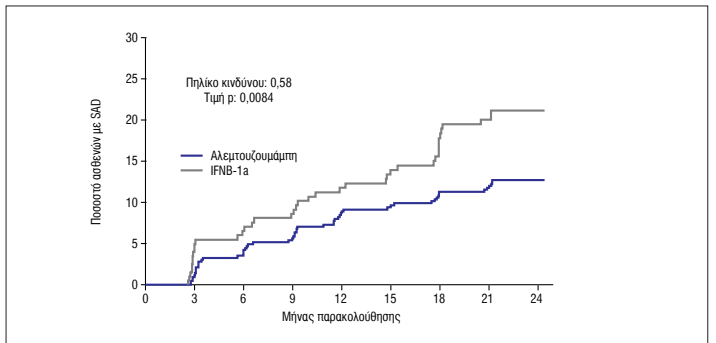
Πίνακας 2: Σχεδιασμός Μελέτης και Χαρακτηριστικά κατά την Εισαγωγή για τις Μελέτες 1 και 2		
	Μελέτη 1	Μελέτη 2
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Σχεδιασμός μελέτης		
Ιστορικό νόσου	Ασθενείς με ενεργή ΠΣ, οριζόμενη ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών.	
Παρακολούθηση	2 έτη	
Πληθυσμός μελέτης	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς	Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία*

Χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή		
Μέση ηλικία (χρόνια)	33	35
Μέση/Διάμεση διάρκεια νόσου	2/1,6 χρόνια	4,5/3,8 χρόνια
Μέση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας για την ΠΣ (χρήση ≥ 1 φαρμάκου)	Καμία	36 μήνες
Ποσοστό που είχε λάβει ≥ 2 προηγούμενες θεραπείες για την ΠΣ	Δεν εφαρμόζεται	28%
Μέση βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή	2,0	2,7

* Ορίζονται ως οι ασθενείς που εκδήλωσαν τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια θεραπείας με β-ιντερφερόνη ή οξική γλατιραμέρη αφού είχαν ακολουθήσει τη θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν επί 6 μήνες τουλάχιστον.

Πίνακας 3: Βασικά Κλινικά Τελικά Σημεία και Τελικά Σημεία Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) από τις Μελέτες 1 και 2				
	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Κλινικά τελικά σημεία	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Ποσοστό Υποτροπών ¹ Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) (95% CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Λόγος ρυθμού επίπτωσης (95% CI) Μείωση κινδύνου	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Αναπηρία ² [Εμμένουσα Επίδειξη της Αναπηρίας (SAD) ≥ 6 μήνες] Ασθενείς με άμνηση SAD (95% CI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Λόγος κινδύνων (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Ασθενείς χωρίς υποτροπή μέχρι το 2ο Έτος (95% CI)	77,6% (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Μεταβολή από τη βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή ² στο 2ο Έτος - Εκτίμηση (95% CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)				
Διάμεση % μεταβολή στον όγκο των T2 βλαβών σε απεικόνιση MRI	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Ασθενείς με νέες ή αυξανόμενες σε μέγεθος T2 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)				
Ασθενείς με βλάβες προσλαμβάνουσες Γαδολίνιο μέχρι το 2ο Έτος	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Ασθενείς με νέες υπόπυκνες T1 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Διάμεση % Μεταβολή στο Κλάσμα Εγκεφαλικού Παρεγχύματος	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
¹ Συμπρωτεύοντα τελικά σημεία: ARR & SAD. Η μελέτη θεωρείτο επιτυχής αν είχε επιτευχθεί τουλάχιστον ένα από τα τελικά σημεία που σύνθετο πρωτεύοντος τελικού σημείου. ² Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της SAD ορίστηκε ως η αύξηση κατά τουλάχιστον 1 βαθμό στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS) από μια βαθμολογία EDSS ≥ 1,0 κατά την εισαγωγή (αύξηση κατά 1,5 βαθμό για ασθενείς με κατά την εισαγωγή EDSS ίση με 0) που διατηρήθηκε επί 6 μήνες.				

Εικόνα 1: Χρόνος μέχρι την 6μηνη ΕμμένουσαΕπιδείνωση της Αναπηρίας (Sustained Accumulation of Disability, SAD) στη Μελέτη 2



Βαρύτητα υποτροπής Σε αντιστοιχία με την επίδραση στο ποσοστό υποτροπών, οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 1 (CAMMS323) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή που βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 61%, $p=0,0056$) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή (μείωση 58%, $p<0,0001$) σε σύγκριση με την IFNB-1a. Οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 2 (CAMMS32400507) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή ενώ βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 48%, $p=0,0121$) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 56%, $p<0,0001$) ή σε νοσηλεία (μείωση 55%, $p=0,0045$) σε σύγκριση με την IFNB-1a. *Εμμένονα μείωση αναπηρίας (Sustained reduction of disability, SRD)* Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της SRD ορίστηκε ως η μείωση κατά τουλάχιστον έναν βαθμό στην κλίμακα EDSS από βαθμολογία EDSS ≥ 2 κατά την εισαγωγή, η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες τουλάχιστον. Η SRD είναι μέτρο της εμμένονας βελτίωσης της αναπηρίας. Το 29% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σημείωσαν SRD στη μελέτη 2, ενώ μόνο το 13% των ασθενών υπό αγωγή με υποδόρια IFNB-1a έφθασαν σε αυτό το τελικό σημείο. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,0002$). Η Μελέτη 3 (μελέτη φάσης 2 CAMMS223) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε ασθενείς με RRMS για ένα διάστημα 5 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν EDSS μεταξύ 0-3,0, τουλάχιστον 2 κλινικά επεισόδια ΠΣ κατά τα 2 προηγούμενα χρόνια και ≥ 1 βλάβη προολογιστικού γαδολίνιου κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την ΠΣ. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα (N=108) ή 24 mg/ημέρα (N=108), χορηγούμενο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες τον Μήνα 0 και για 3 ημέρες τον Μήνα 12, ή υποδόρια IFNB-1a 44 μ g (N=107) χορηγούμενη 3 φορές ανά εβδομάδα για 3 χρόνια. Σαράντα εξήκαστες έλαβαν μια τρίτη συνεδρία με LEMTRADA 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 3 ημέρες τον Μήνα 24. Στα 3 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο 6μηνης SAD κατά 76% [λόγος κινδύνου 0,24 (95% CI: 0,110, 0,545), $p<0,0006$] και ελάττωσε το ARR κατά 67% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,33 (95% CI: 0,196, 0,552), $p<0,0001$] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNB-1a. Η αλεμτουζουμάπη 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες EDSS (βελτιωμένες σε σύγκριση με τις βαθμολογίες κατά την εισαγωγή) επί 2 χρόνια παρακολούθησης, σε σύγκριση με την IFNB-1a ($p<0,0001$). Στα 5 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο SAD κατά 69% [λόγος κινδύνου 0,31 (95% CI: 0,161, 0,598), $p=0,0005$] και ελάττωσε το ARR κατά 66% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,34 (95% CI: 0,202, 0,569), $p<0,0001$] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNB-1a. Στις περιόδους παρακολούθησης των κλινικών δοκιμών LEMTRADA, με ανοικτή θεραπεία, κάποιοι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία με LEMTRADA «ανάλογα με τις ανάγκες», μετά από τεκμηριωμένες ενδείξεις επανενεργοποίησης της δραστηριότητας της ΠΣ. Οι πρόσθετες συνεδρίες LEMTRADA χορηγήθηκαν ως 12 mg/ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), τουλάχιστον 12 μήνες μετά από την προηγούμενη συνεδρία. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη χορήγηση >2 συνεδριών δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως, αλλά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφαλείας δεν φαίνεται να αλλάζει με τις πρόσθετες συνεδρίες. Εάν απαιτούνται πρόσθετες συνεδρίες, πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον 12 μήνες μετά την προηγούμενη συνεδρία. *Ανοσογονικότητα* Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν το ποσοστό των ασθενών των οποίων τα αποτελέσματα εξέτασης θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάπης, με μια ενζυμική δοκιμή ανοσοπροορόφησης (ELISA) και επιβεβαιώθηκαν με μια δοκιμή ανταγωνιστικής δέσμησης. Τα θετικά δείγματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για ενδείξεις αναστολής *in vitro* με χρήση μιας μεθόδου κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ έδωσαν δείγματα ορού στον 1, στους 3 και στους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, για να προσδιοριστούν τα αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάπης. Το 85% περίπου των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA ήταν θετικοί για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάπης κατά τη διάρκεια της μελέτης και το 92% αυτών των ασθενών ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα που αντέσταναν τη δέσμευση του LEMTRADA *in vitro*. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάπης, το έκαναν μέχρι τους 15 μήνες μετά την αρχική έκθεση. Δεν υπήρξε συσχέτιση της παρουσίας αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάπης ή ανασταλτικών αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάπης με μείωση στην αποτελεσματικότητα, μεταβολή στη φαρμακοδυναμική ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Η επίπτωση των αντισωμάτων εξαρτάται σημαντικά από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ανάλυσης. Επιπλέον, η παρατηρούμενη επίπτωση θετικού αποτελέσματος για τα αντισώματα (συμπεριλαμβανομένων και των ανασταλτικών αντισωμάτων) σε κάποια μέθοδο ανάλυσης ενδέχεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η μεθοδολογία της ανάλυσης, ο χειρισμός των δειγμάτων, ο χρόνος δειγματοληψίας, οι συγχρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές αγωγίες και η υποκείμενη νόσος. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων κατά του LEMTRADA με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική. **Παιδιατρικός πληθυσμός.** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε παιδιά από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην RRMS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA αξιολογήθηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες ενέσεις είτε 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 5 διαδοχικές ημέρες, ακολουθούμενες από 3 διαδοχικές ημέρες στους 12 μήνες μετά την αρχική συνεδρία. Οι συγκεντρώσεις στον ορό αυξάνονταν με κάθε επόμενη χορήγηση μιας συνεδρίας, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Η χορήγηση 12 mg/ημέρα απέδωσε μέση C_{max} 3014 ng/ml την Ημέρα 5 της πρώτης συνεδρίας και 2276 ng/ml την Ημέρα 3 της δεύτερης συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$ ήταν περίπου 4-5 ημέρες και ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των συνεδριών, καταλήγοντας σε χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Η αλεμτουζουμάπη είναι πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη οδός μεταβολισμού είναι η αποικοδόμηση σε μικρά πεπτιδία και μεμονωμένα αμινοξέα από ευρέως διασπαρμένα πρωτεολυτικά ένζυμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλασικές μελέτες βιομετασχηματισμού. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της φυλής και του φύλου στη φαρμακοκινητική του LEMTRADA. Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια **Καρκινогένεση και μεταλλαξιογόνεση** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση του καρκινογόνου ή μεταλλαξιογόνου δυναμικού της αλεμτουζουμάπης. **Γονιμότητα και αναπαραγωγή** Η αγωγή με ενδοφλέβια αλεμτουζουμάπη σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενες επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC 7,1 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών διαγονιδιακών ποντικών με ανθράκωτο CD52. Ο αριθμός των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων ήταν σημαντικά μειωμένος ($<10\%$) σε σχέση με τους μάρτυρες και το ποσοστό ανώμαλων σπερματοζωαρίων (με απόσπαση ή απουσία κεφαλής) ήταν σημαντικά αυξημένο (μέχρι 3%). Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν επηρέασαν την γονιμότητα και συνεπώς δεν θεωρήθηκαν δυσμενείς. Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλεμτουζουμάπη μέχρι 10 mg/kg/ημέρα (AUC 4,7 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) επί 5 διαδοχικές ημέρες πριν τη συνύπαρξη με αρσενικούς ποντικούς άγριου τύπου, ο μέσος αριθμός ωρών σωματίων και των σημείων εμφύτευσης ανά ποντικό ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με τους μάρτυρες που έλαβαν φορέα, οι κυοφορούντες ποντικοί που έλαβαν 10 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μειωμένη αύξηση βάρους κατά την κύηση. Μια μελέτη αναπαραγωγικής τοξικότητας σε κυοφορούντες ποντικούς που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλεμτουζουμάπης μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα (AUC 2,4 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα) επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την κύηση είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση στον αριθμό των μητέρων των οποίων όλα τα έμβρυα νεκρώθηκαν ή απορροφήθηκαν, με παράλληλη μείωση στον αριθμό των μητέρων με βιώσιμα έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσπλασία ή παραλλαγή των εξωτερικών δομών, των μαλακών μορίων ή του σκελετού σε δόσεις μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα. Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και πιθανή φαρμακολογική δράση της αλεμτουζουμάπης παρατηρήθηκαν σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Σε μελέτες σε ποντικούς παρατηρήθηκαν μεταβολές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε νεογνά που εκτέθηκαν στην αλεμτουζουμάπη κατά τη διάρκεια της

κύησης, σε δόσεις 3 mg/kg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC ίση με 0,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα). Η γνωστική, η σωματική και η σεξουαλική ανάπτυξη των νεογνών που εκτέθηκαν κατά τη γαλουχία σε δόσεις αλεμτουζουμάπης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** • Δινάτριο φωσφορικό, διυδρικό (E339) • Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό • Κάλιο χλωριούχο (E508) • Κάλιο φωσφορικό διοξείδιο (E340) • Πολυσορβικό 80 (E433) • Νάτριο χλωριούχο • Ύδρω για ενέσιμα **6.2 Ασυμβατότητες** Ελλείψει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής** Πυκνό διάλυμα 3 χρόνια Αραιωμένο διάλυμα Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται αυτό το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$, υπό προστασία από το φως. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Πυκνό διάλυμα φυλάσσετε σε ψυγείο ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και στατιστικά του περιεκτώ** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαγνές υάλινο φιαλίδιο των 2 ml, με πάμα ειοχώρησης από ελαστικό βουτύλιο και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πώμα (flip-off). Μέγεθος συσκευασίας: κομμάτι με 1 φιαλίδιο. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσία σωματιδιακού υλικού ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρροφήστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σύριγγα, εφαρμόζοντας άσπρη τεχνική. Εγχύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διαλύματος γλυκόζης (5%) για έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλους διαλύτες. Ο σάκος θα πρέπει κατόπιν να αναστραφεί μαλακά για να αναμειχθεί το διάλυμα. Το LEMTRADA δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και συνεπώς απαιτείται προσοχή για να διασφαλιστεί η ασφάλεια του παρασκευασμένου διαλύματος. Συνιστάται το αραιωμένο προϊόν να χορηγείται αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/869/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 21/06/2016

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Νοσοκομειακή τιμή 6.310,75€
Λιανική τιμή 7.588,79€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την “ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΚΑΙ ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑΣ

Η Επιστημονική Διημερίδα με θέμα:

«Γνωσιακές Διαταραχές Νευρολογικών Παθήσεων, από το Σύμπτωμα στη Νόσο» πραγματοποιείται στη Βυτίνα Αρκαδίας, στο «Τριανταφυλλίδειο» Κληροδότημα Βυτίνας, 17 έως 19 Μαρτίου 2017.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑΣ

Η γραμματεία θα λειτουργεί καθ' όλη τη διάρκεια του Επιστημονικού Προγράμματος της Διημερίδας.

ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα της Επιστημονικής Διημερίδας είναι η Ελληνική.

ΕΚΘΕΣΗ

Στο πλαίσιο της Επιστημονικής Διημερίδας διοργανώνεται έκθεση εταιρειών που δραστηριοποιούνται στο φαρμακευτικό χώρο.

ΚΑΡΤΕΣ ΣΥΝΕΔΡΩΝ (BADGES)

Οι κάρτες συνέδρων (badges) θα παραδίδονται από τη Γραμματεία της Επιστημονικής Διημερίδας και είναι απαραίτητες για την είσοδο τόσο στους συνεδριακούς χώρους όσο και στην έκθεση, καθ' όλη τη διάρκεια της Επιστημονικής Διημερίδας. Στην είσοδο της αίθουσας θα υπάρχει σύστημα barcode.

ΒΕΒΑΙΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Για τη παραλαβή της βεβαίωσης παρακολούθησης, με βάση την εγκύκλιο του ΕΟΦ, απαιτείται η παρακολούθηση του 60% του συνολικού χρόνου του επιστημονικού προγράμματος.

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ (CME)

Η Επιστημονική Διημερίδα αξιολογείται με 15 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME – CPD) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο, αμοιβαίως αναγνωρίσιμα από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΡΑΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΩΝ

Κατά τη διάρκεια της Επιστημονικής Διημερίδας λειτουργεί κέντρο παράδοσης και δοκιμής παρουσιάσεων στη γραμματεία. Οι ομιλητές παρακαλούνται να παραδίδουν σε αυτό το χώρο το υλικό των εισηγήσεών τους (USBs, CDs) τουλάχιστον δύο (2) ώρες πριν την έναρξη της ομιλίας τους.

Προβλέπονται τα εξής Οπτικοακουστικά Μέσα:

- Η/Υ ,Office 2010 ή προγενέστερο
- Data video Projector (Power Point Presentation)



ΕΔΡΑΙΩΜΕΝΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ¹⁻³

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ **152.500** ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ⁴

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ **487.000** ΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ⁴



Βιβλιογραφία:

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910. **2.** Butzkueven H, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(11):1190-1197. **3.** Tysabri. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος **4.** Foley J et al. Poster presented at ECTRIMS 2016. P.1229. (<http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145912/john.foley.long-term.safety.of.natalizumab.treatment.in.multiple.sclerosis.html?f=m2>). Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης 11/01/2017.

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 25-26: Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.



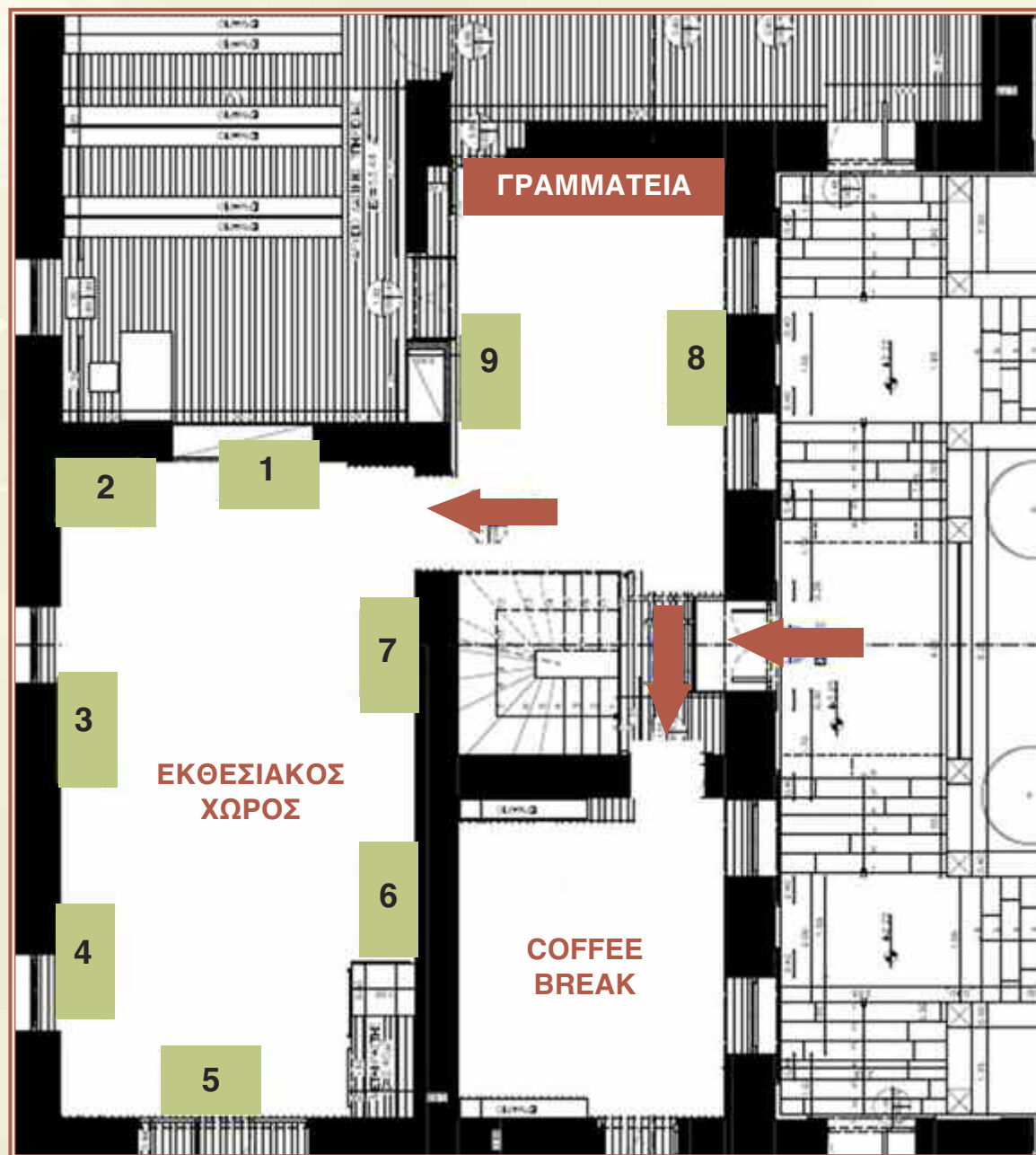
Λ. Κηφισίας 274, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500 Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesishpharma.com
www.genesishpharma.com

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** TYSABRI 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg natalizumab. Όταν αραιώνεται το διάλυμα προς έγχυση περιέχει περίπου 2,6mg/ml natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυός μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. Έκδοχο με γνωστό δράση: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου. Όταν διαλύεται σε 100ml κλωρίουχο νατρίου 9mg/ml (0,9%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406mg) νατρίου. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Άσπρο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το TYSABRI ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας για τη ακόλουθη ομάδα ασθενών: • Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (*Disease Modifying Therapy*, DMT) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους έκπληξης βλ. παράγραφο 4.4). • Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η συνεκτική παρακολούθηση της θεραπείας με TYSABRI θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, εκ κέντρου με έγκριση πρόβλεψη να ενημερώνονται εκ νέου για τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML, όπως η διάρκεια της θεραπείας, η χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI και η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *John Cunningham* (JCV) (βλ. παράγραφο 4.4). **Εναναρχορήγηση** Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της εναναρχορήγησης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4. **Ειδικά πληθυσμιακά Ηλικιωμένα άτομα** Το TYSABRI δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινητική του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Το TYSABRI αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.3). **Τρόπος χορήγησης** Το TYSABRI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μετά την αραιώση, η έγχυση πρέπει να γίνεται για διάστημα περίπου 1 ώρας και οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της για τυχόν σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Το TYSABRI δεν πρέπει να χορηγείται ως στιγμασία (bolus) ένεση εφόδου. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στο natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Προϊούσα πολυσυστική λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κακοήθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Παιδιά και έφηβοι κάτω της ηλικίας των 18 ετών. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Προϊούσα Πολυσυστική Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)** Η χρήση του TYSABRI έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML μιας ευκαιριακής λοίμωξης που οφείλεται στον ιό JC, η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με το TYSABRI θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο ιός JC προκαλεί επίσης JCV νευροανοσθένεια των κοκκιωδών κυττάρων (*granule cell neuroinopathy*, GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TYSABRI. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλικό σύνδρομο). Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML. • Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC. • Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με το TYSABRI. • Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI. Ασθενείς βετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι βετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) διατρέχουν σημαντικό υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI και είναι βετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές, το επίπεδο της αντισωματικής ανάπτυξης έναντι του ιού JC (δείκτης) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλό κίνδυνο, η θεραπεία με TYSABRI θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC** Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC παρέχουν πληροφορίες στήριξης για τη στρατηγική του κινδύνου της θεραπείας με το TYSABRI. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως μια νέα λοίμωξη από τον ιό JC, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικοί αποτελέσματα εξετάσεων. Συνιστάται επανεξέταση καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φτάσουν στο σημείο θεραπείας των 2 ετών. Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του ιού JC (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης ή ενδοφλέβιας ανοσοαφαιρίνης (IVIg) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του ιού JC (στον ορό). Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού JC σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αφορίσεως των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIg (δηλαδή 6 μήνες = 5x χρόνο ημίσειας ζωής για ανοσοσφαιρίνες). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του ιού JC, βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML** Πριν την έναρξη της θεραπείας με το TYSABRI, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί επίτας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συσχέτιση παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύστημα πρωτοκόλλου, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής: • Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλαδή είναι βετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία), ή • Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντισωμάτων έναντι του ιού JC που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη (βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικές σε TYSABRI). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε ασθενούς με ΣΚΠ που λαμβάνει TYSABRI ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμυγδαλοειδούς PML με βάση τη μαγνητική τομογραφία και θετικό DNA του ιού JC στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση του κινδύνου της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI. **Αν υπάρχουν πληροφορίες για PML ή JCV GCN, η περαιτέρω χορήγηση δόσεων πρέπει να διακοπεί έως ότου αποκλειστεί η PML.** Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή για να καθορίσει αν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, αν τα συμπτώματα αυτά είναι τυπικά της ΣΚΠ ή πιθανόν υποδηλώνικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά πρότίμηση με αντίθεση (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENV) για DNA ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων ενδοναμένων κλινικών υνόνσεων), η χορήγηση δόσεων του TYSABRI μπορεί να ξαναρχιστεί. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδηλώνικών της PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρεγκεφαλικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν σχετικά με τη θεραπεία του ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας, καθώς αυτοί ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής. Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατόπιν διακοπής του TYSABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευρήματα να υποδηλώνουν PML κατά τη χρονική στιγμή της διακοπής. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης και να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη διακοπή του TYSABRI. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων TYSABRI πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Αναλογικής Αποκατάστασης)** Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TYSABRI μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. με πλασμαφαίρεση. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Ασθενείς με PML που ελάμβαναν θεραπεία με το TYSABRI πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS το οποίο παρουσιάζεται εντός ημερών έως και μερικών εβδομάδων μετά την πλασμαφαίρεση και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συσχετιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Δοιμώδες, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων** Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TYSABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατασταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσοπρόπτωση. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TYSABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλίτιδας και μηνιγγίτιδας που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα. Η οξεία αμφιβλοπρεσβητική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβλοπρεσβητικού που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται TYSABRI και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβλοπρεσβητικού για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του TYSABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συσταγογραφούντες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TYSABRI. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TYSABRI θα πρέπει να διακοπεί έως ότου τηθείς λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολόγησης. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TYSABRI αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαιδευτική καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφούν το TYSABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TYSABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TYSABRI. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερευαισθησία). **Υπερευαισθησία** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν συσχετιστεί με το TYSABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της. Ο κίνδυνος υπερευαισθησίας είναι μεγαλύτερος με τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μια αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτέθηκαν στο TYSABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορηγούμενη έγχυση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Διακόψτε τη χορήγηση του TYSABRI και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερευαισθησίας. Σε ασθενείς που εμφανίσαν αντίδραση υπερευαισθησίας θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία με το TYSABRI. **Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TYSABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για την ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TYSABRI. **Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να

παρακολουθούνται συχνότερα (δπλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI, βλ. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML). Θα πρέπει να γίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επαναφορά στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι παροι πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίσουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλής πριν από την έναρξη θεραπείας με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε TYSABRI, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόσθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TYSABRI για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (δπλ., κυτταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν κατευθείαν από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιραμέρη σε TYSABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σκετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμφοπενία. Κατά την αλλαγή από φοιμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μετά τη διακοπή της φινγκολιμόνης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σταδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Η τερψιλονομίδη αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της τερψιλονομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της τερψιλονομίδης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από τερψιλονομίδη σε TYSABRI. Η αλεμτουζομιάμη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Κωός η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TYSABRI μετά την αλεμτουζομιάμη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανασχεματικό** Παροξύνη της νόσου ή συμβάντα που σχετίζονται με την έγκυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται, καθώς η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση ανδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης στο TYSABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερευαισθησίας κατά την επαναχορήγηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με TYSABRI. **Ηπατικά** **περιστά** Σοβαρές ανδράσεις ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η ανδράση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκίμιας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκίμιας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TYSABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται. **Διακοπή της θεραπείας με TYSABRI** Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φορμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φορμακευτικά προϊόντα όπως η ντερφερόνη και η οξική γλατιραμέρη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φορμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετη ανοσοκατασταλτική δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυπρόθεσμη χορήγησης στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. **Περιεχόμενο του TYSABRI σε νάτριο** Το TYSABRI περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου ανά φιαλίδιο φορμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml κλινικού νατρίου 9mg/ml (0,9%) αυτό το φορμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7mmol (ή 406mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε διατα ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Άλλες παθήσεις με άλλα φορμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το TYSABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με βήτα-ιντερφερόνες ή οξική γλατιραμέρη (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανασχεματικές** Σε μια τυχαίοποιημένη, ανοικτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χημική ανοσολογική ανταπόκριση σε αναμνηστικό εμβολισμό (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μειωμένη χημική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεοαντιγόνο KLH (keyhole limpet haemocyanin- την αμοκυκλίνη από πεταλίδες *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με το TYSABRI για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μητροτικό κύησης, από περιστατικά κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TYSABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρώο κύησης για το TYSABRI περιλαμβάνονται 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι εκβάσεις ήταν διασπασμένες. Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώτων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς αναμολίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μεζόνες αναμολίες. Το ποσοστό των αναμολιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρονται σε άλλα μητρώα κύησης στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών αναμολιών με τη λήψη του TYSABRI. Σε περιστατικά από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν παροδική ήπια έως μέτρια θρομβοπενία και αναμία, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε TYSABRI κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Συνεπώς, συνιστάται τα νεογνά γυναικών που εκτίθενται στο φορμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια του τρίτου τρίμηνο της εγκυμοσύνης να παρακολουθούνται για πιθανές αιματολογικές αναμολίες. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TYSABRI, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το φορμακευτικό προϊόν. Κατά την αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του TYSABRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η πιθανή επιρροή της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φορμακευτικού προϊόντος. **Θηλασμός** Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI. **Γονιμότητα** Μείωση της γονιμότητας των θηλέων ινδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερέβαιναν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον πιθανό ότι το natalizumab θα επηρεάσει τις επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μείωση συνιστώμενη δόση. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του TYSABRI στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένης της ζήτησης που έχει αναφερθεί συχνά, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη ανδράση θα πρέπει να συμβουλεύονται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι αυτά να υποχωρήσουν. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Η υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας όταν το natalizumab χορηγείται στο συνιστώμενη δόση, αναφέρθηκαν ως ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος σκευζόμενα με την έγκυση. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το natalizumab με επίπτωση κατά 0,5% μεγαλύτερη από εκείνη που αναφέρθηκε με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργάνου συστήματος της MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA** **Λοιμώξεις και παρστώσεις** Συχνές: Ουρολοίμωξη, Πνευμονογνίτιδα **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: Κνίδωση, Όχι συχνές: Υπερευαισθησία **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Συχνές: Κεφαλαλγία, Ζάλη, Όχι συχνές: Προϊόσω Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Συχνές: Έμετος, Ναυτία **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Συχνές: Αρθραλγία **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Συχνές: Ρίγη, Πυρεξία, Κόπωση, Περιγραφί επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών **Ανδράσεις στην έγκυση** Σε ελεγχόμενες διετείς κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, ορίστηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγκυσης ή εντός μίας ώρας από την ολοκλήρωση της. Αυτά συνεβήσαν σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονταν πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονται ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη. **Ανδράσεις υπερευαισθησίας** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, ανδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς ανδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Ανδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγκυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρας μετά την ολοκλήρωση της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές ανδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον η συνδεδεμένων συμπτωμάτων όπως εξιδρώματα και κνίδωση. **Ανασχεματικές** Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Επιμόνοντα αντι-natalizumab αντισώματα (μια θετική εξέταση που αναπαράγει κατά τον επανέλεγκχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) ανιχνεύθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των ανδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον ανδράσεις που σχετίζονταν με την έγκυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονταν ρίγη, ναυτία, έμετος και έξαψη (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων σκετικών με την έγκυση, αυτά μπορούν να ανιχνευτούν και να επιβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των ανδράσεων που σχετίζονται με την έγκυση σε έναν ασθενή με επιμόνοντα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων. **Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab όσο και στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Μια περίπτωση διάρροιας από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιπρόσθετων ευκαιριακών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν έδειξε τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων ή με την κατάλληλη θεραπεία υπήρξε ανάκαμψη. Σε κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ή τον ιό απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν το natalizumab από ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων ενεργειών και μνηνιγίτιδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI. Η διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI πριν από την εκδήλωση κυμαίνονταν από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μνηνιγίτιδα και ενεργειών). Σοβαρά περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφότερους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία που αναφέρθηκε σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντιική θεραπεία και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις JCV GCN κατά τη διάρκεια της χρήσης του TYSABRI μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML. **Ηπατικά** **περιστά** Σοβαρές ανδράσεις ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατικής βλάβης, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερκολερυθριναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναμία και αιμολυτική αναμία** Σοβαρά περιστατικά αναμίας και αιμολυτικής αναμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TYSABRI σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοήθων μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. Βλ. παράγραφο 4.3. **Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα και εμύρνητα ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10⁶/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επεστράφησαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φορμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές ηωσινοφιλίας (αριθμός ηωσινοφίλων > 1.500/mm³) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων υποχώρησαν. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φορμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φορμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύρος** Φαρμακεία Υπηρεσίας, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/06/346/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 09/2016 Λεπτομέρη πληροφορικά στοιχεία για το παρόν φορμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία. **TIMH: Ενδεικτική Τιμή (N.T.):** TYSABRI CS. SOL-INF 300MG/15ML VIAL BtX1 VIALx15ML: 1.123,61 €.

Βονήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρει
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΑΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

ΚΑΤΟΨΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟΥ ΧΩΡΟΥ



1. SPECIFAR A TEVA COMPANY
2. BAYER HELLAS
3. NOVARTIS HELLAS
4. MERCK
5. GENESIS PHARMA

6. ELPEN
7. SANOFI GENZUME
8. ALLERGAN HELLAS
9. ROCHE HELLAS

ΚΑΝΕ ΤΟ ΑΥΡΙΟ ΤΟΣΟ ΣΠΟΥΔΑΙΟ
ΟΣΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΣΗΜΕΡΑ



Specifar
A Teva Company

Για συνταγογραφικές
πληροφορίες, ανατρέξτε
στις σελίδες 29-30
του εντύπου.

ΣΗΜΑΣΙΑ ΕΧΟΥΝ ΟΙ ΜΕΡΕΣ ΠΟΥ ΚΕΡΔΙΖΕΙΣ, ΟΧΙ ΑΥΤΕΣ ΠΟΥ ΧΑΝΕΙΣ





Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η Τ Ω Ν Χ Α Ρ Α Κ Τ Η Ρ Ι Σ Τ Ι Κ Ω Ν Τ Ο Υ Π Ρ Ο Ϊ Ο Ν Τ Ο Σ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Copaxone 40 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg glatiramer acetate* που αντιστοιχούν σε 36 mg βάσας glatiramer ανά προγεμισμένη σύριγγα. *H glatiramer acetate είναι ένα οξικό άλας συνθετικής πολυπεπτιδίου το οποίο περιέχει 4 αμινοξέα που αναπαύονται στη φύση: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine και L-lysine που γραμμομοριακό κλάσμα που κυμαίνεται από 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 και 0,300-0,374, αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό βάρος της glatiramer acetate είναι της τάξης των 5.000–9.000 daltons. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Διαυγές διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** **4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Copaxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των υποτροπιάζουσών μορφών της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό για τον οποίο έχει καθοριστεί η αποτελεσματικότητα). Το Copaxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Δοσολογία: Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 40 mg Copaxone (μία προγεμισμένη σύριγγα), χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 48 ωρών. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ο ασθενής. Όσον αφορά στη μακρόχρονη αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε εξατομικευμένη βάση. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Παιδιά και έφηβοι: Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές ή μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιά ή εφήβους για το Copaxone. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Copaxone 40 mg/ml TIW (3 φορές την εβδομάδα) σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών και γι' αυτό το Copaxone 40 mg/ml TIW (3 φορές την εβδομάδα) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Το Copaxone δεν έχει μελετηθεί ειδικότερα σε ηλικιωμένους. **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Το Copaxone δεν μελετήθηκε ειδικότερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Τρόπος χορήγησης:** Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται για να κάνουν τις ενέσεις μόνοι τους και να παρακολουθούνται από νοσηλευτικό προσωπικό την πρώτη φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ένεση καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή. Για κάθε ένεση πρέπει να επιλέγεται ένα διαφορετικό σημείο, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλγους στο σημείο της ένεσης. Τα σημεία της ένεσης περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς. **4.3. Αντενδείξεις:** Το Copaxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: • Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. • Εγκύους. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Copaxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Copaxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Η έναρξη της αγωγής με Copaxone θα πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή ιατρό έμπειρο στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή ότι εντός λίγων μερών την έναρξη χορήγησης του Copaxone μπορεί να εμφανισθεί μια αντίδραση συνδεδεμένη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαψη), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτά εξαφανίζονται αυτομάτως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακοπεί αμέσως την αγωγή με Copaxone και να επικοινωνήσει με τη/το γιατρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού μπορεί να εφαρμοσθεί συμπτωματική αγωγή. Δεν υπάρχει κάποια μαρτυρία που να δηλώνει ότι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Copaxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σπασμοί ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σημανώς μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαίσθησίας βαριάς μορφής (π.χ. βρογχοσπασμός, αναφυλαξία ή κνίδωση). Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Copaxone. Τα ενεργά στην glatiramer acetate αντιδρώσα συστατικά ανενεργήθηκαν στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια χρόνιων ημερησίων αγωγών με Copaxone. Τα μέγιστα επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από μία θεραπεία διάρκειας κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των βασικών τιμών. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά στην glatiramer acetate αντιδρώσα συστατικά εξουδετερώνονται ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Copaxone. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Copaxone. Μοινούνται δεν υπάρχει κάποια ένδειξη σπειραματικής εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκων σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Copaxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν σε αλληλεπιδράση με ιντερφερόνη βήτα. Ένα αυξημένο ποσοστό αντιδράσεων της θέσης ένεσης παρουσιάστηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν μαζί με το Copaxone και κορτικοστεροειδή. Σε *in vitro* μελέτη υποδηλώνεται ότι στο αίμα η glatiramer acetate συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά δεν εκτοπίζεται και δεν εκτοπίζει τη φαινωτίνη ή την καρβαμαζεπίνη. Παρ' όλα αυτά, εφόσον το Copaxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των φαρμάκων που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. **4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Εγκυμοσύνη: Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση Copaxone σε έγκυο γυναίκα. Οι μελέτες σε ζώα σχετικά με τις επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό και στη μεταγεννητική ανάπτυξη είναι ανεπαρκείς (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Copaxone αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κατά τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να λαμβάνεται κάποια αντισυλληπτική προστασία. **Θηλασμός:** Δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με την έκκριση της glatiramer acetate, των μεταβολιτών της ή των αντισωμάτων της ή των αντισωμάτων της στο ανθρώπινο γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν το Copaxone χορηγείται σε θηλάζουσα μητέρα. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο σχετικός κίνδυνος και το όφελος για τη μητέρα και το παιδί. **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Τα περισσότερα δεδομένα ασφαλείας του Copaxone συγκεντρώθηκαν για το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο ως υποδόρια ένεση εφάπαξ ημερησίως. Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει συγκεντρωμένα δεδομένα ασφαλείας από τέσσερις ελεγχόμενες με placebo δοκιμές με το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως, και από μία ελεγχόμενη με placebo δοκιμή με το Copaxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα. Άμεση σύγκριση της ασφαλείας μεταξύ Copaxone 20 mg/ml (χορηγούμενο ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα) στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Copaxone 20 mg/ml [χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως]: Σε όλες τις κλινικές δοκιμές με Copaxone 20 mg/ml, οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν ως οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν από την πλειονότητα των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Copaxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τουλάχιστον μια φορά αυτές τις αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερο μετά την αγωγή με Copaxone 20 mg/ml (70%) έναντι εκείνου που έλαβε placebo (37%). Οι πλέον συχνές αναφερόμενες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το Copaxone 20 mg/ml έναντι εκείνων με το placebo ήταν ερυθρίμα, άλγος, σκλήρυνση, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή και υπερευαίσθησία. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μια αντίδραση που συνδυάζεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή, πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η αντίδραση αυτή είναι δυνατόν να εμφανισθεί εντός λίγων από τη στιγμή της ένεσης Copaxone. Κατ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μία φορά ένα σύμπτωμά από αυτή την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ml συγκρινόμενο με το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε placebo. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Copaxone 20 mg/ml έναντι εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με placebo. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τέσσερις κεντρικές, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ml/ημέρα και 509 ασθενείς που έλαβαν placebo μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές στην υποτροπιάζουσα-διαλείνουσα πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ημέρα και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε placebo για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και έχει προσδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ημέρα και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε placebo μέχρι και 36 μήνες.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη, γρίπη	Απόστημα, κυτταρίτιδα, απλής έρπης, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κοιλιακή καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δοθινίας, έρπης ζωστήρας, πνευμονοφρίτιδα
Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)		Καλοήγηες δερματικό νεόπλασμα, νεόπλασμα	Καρκίνος δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφοδενόπαθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφολογία λεμφοκυττάρων μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαίσθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Βρογχοκατάρκτη, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Δυσανεξία οιστονέυματος, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νύστα αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, συχνοτική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδαισθήσεις, εχθρότητα, μανία, διαταραχή της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπετονία, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συγκοπή, τρόμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοντική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλειτουργία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μυϊκός πόνος, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περιφερικών νεύρων, άθροισμα, έλλειψη στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, οφθαλμικές διαταραχές*	Καταρράκτης, αλλοίωση του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαρόπτωση, μυδρίαση, ατροφία οπτικού νεύρου
Διαταραχές του ωτός και του παυιδίνου		Διαταραχή του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία παροξυσμική
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κίρσοι
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια*	Βήχας, ρινίτιδα εποχική	Άπνοια, επίσπαση, υπεραερισμός, άρρυθγός σπασμός, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πνιγμονής
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθορρωτική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, τερνόνια των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κοιλίτιδα, πολυπόδους του παχέος εντέρου, εντεροκοιλίτιδα, ερυσί, έλκος του οισοφάγου, περιοδοντίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διάγνωση σιελόγδονα αδένων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χοληλιθίαση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Εκχύμωση, υπεριδρωσία, κνησμός, διαταραχή δέρματος*, κνίδωση	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, οζώδες ερύθημα, όζος δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αυξηναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνιο άλγος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματοουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογικά ούρα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100)
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Αποβοή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διόγκωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πυέλου, πριapiσμός, διαταραχή προσάτη, επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή όρχεων, κοιλιακή αιμορραγία, αιδοιοκοιλιακή διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, θωρακικό άλγος*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*, άλγος*	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης*, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρεξία	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσιών, υποθερμία, άμεση μετά την ένεση αντίδραση, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βήννογονού υμένα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολισμό

- * Επίπτωση μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Coraxone έναντι της ομάδας placebo. Ανεπιθύμητη ενέργεια όπου δεν υπάρχει το σύμβολο «*» αντιπροσωπεύει συχνότητα μικρότερη ή ίση με 2%.
- § Ο όρος «αντιδράσεις της θέσης ένεσης» (διαφόρων ειδών) περιλαμβάνει όλα τα ανεπιθύμητα συμβάματα που εμφανίζονται στη θέση της ένεσης εκτός από την ατροφία της θέσης ένεσης και τη νέκρωση της θέσης ένεσης, οι οποίες παρατίθενται ξεχωριστά, στον πίνακα.
- # Περιλαμβάνει όρους που έχουν σχέση με την τοπική λιποατροφία στις θέσεις ένεσης.

Στην ως άνω αναφερόμενη τέταρτη δοκιμή, την ελεγχόμενη με placebo περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης. Κατά την παρακολούθηση στην περίοδο ανοιχτής επισήμανσης, διάρκειας έως και 5 ετών, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ ασφάλειας του Coraxone 20 mg/ml. Σηάνεις (≥ 1/10.000 έως <1/1.000) αναφορές αναφυλακτοειδών αντιδράσεων συλλέχθηκαν από μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με πολυπληθή σκλήρυνση και στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone, καθώς και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του Coraxone. Coraxone 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα): Η ασφάλεια του Coraxone 40 mg/ml αξιολογήθηκε με βάση μια διπλή-τυφή, ελεγχόμενη με placebo κλινική δοκιμή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολυπληθή σκλήρυνση (RRMS) με ένα σύνολο 943 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Coraxone 40 mg/ml τρεις φορές την εβδομάδα, και 461 ασθενών που έλαβαν placebo για 12 μήνες. Γενικά, το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα ήταν εκείνες που ήταν ήδη γνωστές και επισημασμένες για το Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως. Ειδικότερα, ανεπιθύμητες αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ISR) και άμεσες μετά την ένεση αντιδράσεις (IPIR) αναφερόθηκαν με χαμηλότερη συχνότητα για το Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα από ότι για το Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως [35,5% έναντι 70% για ISR και 7,8% έναντι 31% για IPIR, αντίστοιχα]. Αντιδράσεις της θέσης ένεσης αναφέρθηκαν από το 36% των ασθενών που έλαβαν Coraxone 40 mg/ml σε σύγκριση με 5% εκείνων που έλαβαν placebo. Άμεση μετά την ένεση αντίδραση αναφέρθηκε από το 8% των ασθενών που έλαβαν Coraxone 40 mg/ml σε σύγκριση με 2% εκείνων που έλαβαν placebo. Σημειώνονται ορισμένες ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Αναφυλακτική αντίδραση παρατηρήθηκε σπάνια (≥ 1/10.000, <1/1.000) σε ασθενείς με πολυπληθή σκλήρυνση που έλαβαν θεραπεία με Coraxone 20 mg/ml σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αναφέρθηκε από 0,3% των ασθενών που έλαβαν Coraxone 40 mg/ml [Οχι συχνές: ≥ 1/1.000 έως <1/100].
- Δεν αναφέρθηκε νέκρωση της θέσης ένεσης.
- Δερματικό ερύθημα και άλγος των άκρων, που δεν επισημαίνονται για το Coraxone 20 mg/ml, αναφέρθηκαν το καθένα από το 2,1% των ασθενών που έλαβαν Coraxone 40 mg/ml [Συχνές: ≥ 1/100 έως <1/10].
- Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη και τοξική ηπατίτιδα, που επίσης παρατηρήθηκαν σπάνια σε ασθενείς με πολυπληθή σκλήρυνση οι οποίοι έλαβαν Coraxone 20 mg/ml στην παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν το καθένα από έναν ασθενή (0,1%) που έλαβε Coraxone 40 mg/ml [Οχι συχνές: ≥ 1/1.000 έως <1/100].

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 οποιοδήποτε υποτροπιάζουσες ανεπιθύμητες ενέργειες: **Επείγδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκιδάς, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9. Υπερδοσολογία:** Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Coraxone (μέχρι 300 mg glatiramer acetate). Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφθηκαν στην παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες». Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζεται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματική και ανοσορρυθμιστική παράγοντες, ανοσοδιεγερτικά, κωδικός ATC: L03AX13. [Οι(οι) μηχανισμός(οί) με τον(τους) οποίο(ους) η glatiramer acetate ασκεί τη δράση της στους ασθενείς με πολυπληθή σκλήρυνση δεν διασαφηνίζεται(ονται) πλήρως. Παρόσο, πιστεύεται ότι δράσουν] τροποποιώντας την ανοσοαλογική διαδικασία που θεωρείται σήμερα ότι είναι υπεύθυνη για την παθολογία της πολυπληθούς σκλήρυνσης. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από τα ευρήματα μελετών που έχουν διεξαχθεί προκειμένου να διερευνηθεί η παθολογία της πειραματικά προκληθείσας αλβερνικής εγκυφαλομυελίτιδας, μια κατάσταση η οποία προκλήθηκε σε διάφορα πειραματόζωα μέσω ανοσοποίησης έναντι ουσιών, που προέρχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα και περιέχει μυελίνη και η οποία συχνά χρησιμοποιείται ως πειραματικό μοντέλο για την πολυπληθή σκλήρυνση. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με πολυπληθή σκλήρυνση έδειξαν ότι η χορήγηση της προκαλείει την παραγωγή και την ενεργοποίηση στην περιφέρεια των ειδικών για την glatiramer acetate καταστατικών 2. Περφοκυττάρων. **Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολυπληθή σκλήρυνση:** Τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ένεσης Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα στις συχνότητες των υποτροπών προέρχονται από μία 12-μην, ελεγχόμενη με placebo μελέτη. Στη κεντρική κλινική δοκιμή η Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολυπληθή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται είτε από τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη υποτροπή τους τελευταίους 12 μήνες, ή από τουλάχιστον δύο τεκμηριωμένες υποτροπές τους τελευταίους 24 μήνες, ή από μία τεκμηριωμένη υποτροπή μεταξύ των τελευταίων 12 και 24 μηνών με τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στην ακοιούθια T1 στη μαγνητική τομογραφία που διενεργήθηκε κατά τους τελευταίους 12 μήνες. Το πρωτεύον μέτρο έκβασης ήταν ο συνολικός αριθμός επιβεβαιωμένων υποτροπών. Οι δευτερεύουσες εκβάσεις μαγνητικής τομογραφίας περιλάμβαναν τον αθροιστικό αριθμό των νέων/διευρυνόμενων βλαβών στην ακοιούθια T2 και τον αθροιστικό αριθμό προσλαμβανόμενων βλαβών στην ακοιούθια T1, και τα δύο μετρούμενα κατά τους μήνες 6 και 12. Ένα σύνολο 1.404 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Coraxone 40 mg/ml (n=943) είτε placebo (n=461). Και οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν σύγκρισης όσον αφορά τα δημογραφικά αρχικά χαρακτηριστικά, τα χαρακτηριστικά νόσου πολυπληθούς σκλήρυνσης και τις παραμέτρους μαγνητικής τομογραφίας. Οι ασθενείς είχαν διάμεση τιμή 2,0 υποτροπές εντός των 2 ετών πριν από τον προκαταρκτικό έλεγχο. Η σύγκριση με το placebo, οι ασθενείς που έλαβαν Coraxone 40 mg/ml τρεις φορές την εβδομάδα είχαν αξιοσημείωτες και στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο πρωτεύον και στα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, οι οποίες είναι συμβατές με την επίδραση της θεραπείας του Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως. Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τις τιμές για το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης για την πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας:

Μέτρο έκβασης	Προσαρμοσμένες μέσες εκτιμήσεις		Τιμή P
	Coraxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Ετσιοποίησης ρυθμός υποτροπής (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Απόλυτη διαφορά κινδύνου* (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	-0,174 [-0,284 έως -0,0639]		
Αθροιστικός αριθμός νέων/διευρυνόμενων βλαβών στην ακοιούθια T2 κατά τους μήνες 6 και 12	3,650	5,592	p<0,0001
Αναλογία ρυθμών** (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,653 [0,546 έως 0,780]		
Αθροιστικός αριθμός προσλαμβανόμενων βλαβών στην ακοιούθια T1 κατά τους μήνες 6 και 12	0,905	1,639	p<0,0001
Αναλογία ρυθμών** (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,552 [0,436 έως 0,699]		

* Η απόλυτη διαφορά κινδύνου ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ του προσαρμοσμένου μέσου ARR του GA 40 mg TIW (3 φορές την εβδομάδα) και του προσαρμοσμένου μέσου ARR του placebo.

** Η αναλογία ρυθμών ορίζεται ως η αναλογία μεταξύ των προσαρμοσμένων μέσων ρυθμών του GA 40 mg TIW (3 φορές την εβδομάδα) και του placebo.

Άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μεταξύ Coraxone 20 mg/ml (χορηγούμενο ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα) στην (idia μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η αγωγή με Coraxone επεδίρασε στην εξέλιξη της ανικανότητας ή στη διάρκεια της υποτροπής σε αυτήν τη 12-μην μελέτη. Επί του παρόντος δεν υπάρχει μαρτυρία σχετικό με τη χρήση του Coraxone σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα νόσο. **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. *In vitro* στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδορία χορήγησης της glatiramer acetate, η δραστηκή ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερα κλάσματα ήδη στον υποδόριο ιστό. **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περιήληξης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τα φαρμακολογικές μελέτες ως προς την ασφάλεια, την τοξικότητα μετά από επανειλημμένη χορήγηση, την τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή, τη γενετική τοξικότητα ή την καρδιογενέση. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης μεταξύ ανθρώπων και ζώων. Σε ένα μικρό αριθμό αρουραίων και πηλίκων οι οποίοι αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυσπληκτικού στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίστηκαν ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυσπληκτικού στο σπείραμα του νεφρού. Μετά τη χορήγηση σε ευσυνοθισμένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή ποντίκια) αναφέρθηκε αναφύλαξη. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανειλημμένη χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένεσης ήταν σύνθετες εύρημα. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1. Κατάλογος εκδόχων:** Μαννιτόλη, γάλακτα ενέσιμα. **6.2. Ασυμβατότητες:** Επείληψη μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3. Διάρκεια ζωής:** 2 χρόνια. **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατεύεται από το φως. Φυλάσσετε σε ψυγείο [2°C – 8°C]. Μην καταψύχετε. Αν οι προγεμισμένες σύριγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλαχθούν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος [15°C έως 25°C] εφάπαξ και μέχρι ένα μήνα. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεμισμένες σύριγγες Coraxone δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακόμη στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο [2°C έως 8°C]. **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Μία προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ενέσιμο διάλυμα Coraxone 40 mg/ml αποτελείται από μία 1 ml μακρά άχρωμη τύπου I γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα μηλε πλαστικό έμβολο, ένα ελαστικό πώμα εισαγωγής με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Το Coraxone 40 mg/ml διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 3 ή 12 προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος ή σε μία πολυπληθή συσκευασία η οποία περιέχει 36 (3 συσκευασίες των 12) προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Δικαιούχος σήματος: Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Science Based Industries Campus, Har Hotzvim, Jerusalem 91010, Ισραήλ. Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας: Teva Pharmaceuticals Ltd., Ridings Point Whistler Drive, Castleford West Yorkshire, WF10 5HX, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 81367/16-11-2015. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2015. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 16 Νοεμβρίου 2015. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΒΕΒΩΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.**

ΣΥΝ-ΠΡΟΩΘΗΣΗ: Specifar ABEE.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία Specifar ABEE, 28ns Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, Αθήνα, 123 51, Τ.: 210 54 01 500, Φ.: 210 54 01 600. info@specifar.gr

ΤΙΜΕΣ ΠΩΛΗΣΗΣ: CORAXONE INJ.S0.PFS 40MG/1ML BTx12 P.F.SYR x1ML X-factory: 657,13 €, Χονδρική Τιμή: 666,99 €, Λιανική Τιμή: 756,50 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

ΧΟΡΗΓΟΙ

Με την ευγενική χορηγία των εταιρειών



SANDOZ A Novartis
Division

Memantine/Sandoz

Memantine

MEMO12016

Πρωθυμμένο από την εταιρεία

FarmaSyn SA
PHARMACEUTICALS

Αθήνα: Μονής Δαμάστας 6, 12133 Περιστερί, τηλ: 210 5777140, fax: 210 5788791, farmasyn@otenet.gr, www.farmasyn.gr
Γραφείο Β. Ελλάδος: Βασ. Όλγας 226, 55134 Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη, τηλ: 2310 703856, fax: 2310 703178, e-mail: thess@farmasyn.gr



ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

ONE TO ONE A.E.



Νίκης 16, 105 57 Αθήνα
Τηλ.: 2107254383-385-386
Fax: 2107254384
Email: info@one2onesa.com
<http://www.onetoone-congress.com>
 [onetoonecongress](https://www.facebook.com/onetoonecongress)



**ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ
ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



**ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ**
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

Lined area for notes, overlaid with a faint image of a neuron.





ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να

αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόκων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Σκληρό καψάκιο Καψάκιο των 16 mm με ανοικτό κίτρινο αδιαφανές κέλυφος και λευκό αδιαφανές σώμα αποτύπωση με μαύρο μελάνι, «FTY0.5 mg» στο κέλυφος και δύο ακτινωτές λωρίδες αποτυπωμένες στο σώμα με κίτρινο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το GILENYA ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε υψηλές ενεργότητας υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) για τις ακόλουθες ομάδες ενηλίκων ασθενών: • Ασθενείς με υψηλές ενεργότητες νόσο παρά την πλήρη και επαρκή θεραπευτική αγωγή με τουλάχιστον μία τροποποιητική της νόσου θεραπεία (για εξαιρέσεις και πληροφορίες αναφορικά με τις περιόδους έκλυσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). ή • Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προσαρμόζουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην σκλήρυνση κατά πλάκας. **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του GILENYA είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από το στόματος δύο ημερησίως. Το GILENYA μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται και κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε περίπτωση διακοπής της για: • 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας, • περισσότερες από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας, • πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός. Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα (βλ. παράγραφο 4.4). **Ειδική πληθυσμιακή Ηλικιωμένοι** Το GILENYA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία** Το GILENYA δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στις πλιντικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Με βάση κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. **Ηπατική δυσλειτουργία** Το GILENYA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Αν και δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, εντούτοις απαιτείται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). **Διαθλητικοί ασθενείς** Το GILENYA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σκακωρήδια διαβήτη. Το GILENYA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου οίδηματος της χώρας κνήδας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται τακτική οφθαλμολογική έλεγχοι για να διαγιγνώσκονται το οίδημα της χώρας κνήδας. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GILENYA σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα δεδομένα δεσμεύονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις Γνωστό σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας. Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων που είναι ανοσοκατεσταλμένοι από προληπτικές θεραπείες). Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα, ψωμάτωση). Γνωστές ενεργές κακοήθειες. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C). Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Βροδορρηχθία** Η έναρξη της θεραπείας με GILENYA οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με επιβράδυνση της καρδιακής αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδοχή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Μετά την πρώτη δόση, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ξεκινά μέσα σε μία ώρα και κορυφώνεται εντός 6 ωρών. Η επίδραση αυτή της πρώτης χορήγησης εμμένει και τις επόμενες ημέρες, μεμονωμένα πιο έντονη, και συνήθως υποχωρεί τις επόμενες εβδομάδες. Με συνέχηση της χορήγησης, ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε ένα μήνα. Ωστόσο, μεμονωμένοι ασθενείς πιθανόν να μην επιστρέψουν στον αρχικό καρδιακό ρυθμό έως το τέλος του πρώτου μήνα. Οι ανωμαλίες στην αγωγιμότητα ήταν, κατά κανόνα, παροδικές και ασυμπτωματικές. Συνήθως δεν απαιτούνται θεραπεία και απέδραμον μέσα στις πρώτες 24 ώρες από τη θεραπεία. Εάν χρειασθεί, η επαγόμενη από τη φινγκολιμόδη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να υποστηρίξει με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ΗΚΓ και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από την πρώτη δόση του GILENYA και 6 ώρες μετά. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών για σημεία και συμπτώματα βροδορρηχθίας με μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Συνιστάται παρακολούθηση με συνεκτές ΗΚΓ (πραγματικού χρόνου) κατά τη διάρκεια αυτού του ώρου. Σε περίπτωση που εμφανισθούν συμπτώματα σχετιζόμενα με την μετα-βροδορρηχθία, πρέπει να ξεκινάται κατάλληλος κλινικός χειρισμός και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειασθεί φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τις πρώτες δόσης, πρέπει να διασφαλιστεί ολοκληρωτική παρακολούθηση σε ιατρική μονάδα και η παρακολούθηση της πρώτης δόσης να επαναλαμβάνεται και μετά τη δεύτερη δόση του GILENYA. Εάν ο καρδιακός ρυθμός στις 6 ώρες είναι ο χαμηλότερος από την χορήγηση της πρώτης δόσης (ένδειξη ότι πιθανόν να μην έχει ακόμη εκδηλωθεί η μέγιστη φαρμακοδυναμική επίδραση στην καρδιά), η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται κατά τουλάχιστον 2 ώρες και μέχρι να αυξηθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός. Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm, ή το ΗΚΓ εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δεύτερου ή υψηλότερου βαθμού ή διάστημα QTc ≥500 msec, πρέπει να διενεργείται παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολόκληρη παρακολούθηση), και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολόκληρη παρακολούθηση). Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναστροφής του εφάρμοτος T έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Σε περίπτωση αναστροφής του εφάρμοτος T, ο συνταγογράφος θα πρέπει να διασφαλίσει ότι δεν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενα με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Εάν υπάρχει υποψία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, συνιστάται να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου. Λόγω του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του ρυθμού, το GILENYA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό δεύτερου βαθμού, Mobitz τύπου II ή υψηλότερο, με σύνδρομο νοσοένο φλεβοκόμβου ή με φλεβοκομβοκοιλιακό αποκλεισμό, ιστορικό συμπτωματικής βροδορρηχθίας ή υποτροπιάζοντων συγχορηγικών επεισοδίων, ή σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc>470msec (γυναίκες) ή >450msec (άνδρες)). Επειδή η εμφάνιση σημαντικής βροδορρηχθίας πιθανόν να μην γίνει ανεκτή από ασθενείς με γνωστή ισχαιμική καρδιοπάθεια (συμπεριλαμβανομένων και της στεφανίτιδας), αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό καρδιακής ανακοπής, μη ελεγχόμενη υπέρταση ή σοβαρή υπινική άπνοια, το GILENYA δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με GILENYA πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Σε περίπτωση που εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της αγωγής ώστε να καθορίζεται ο πιο κατάλληλος τρόπος παρακολούθησης, και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολόκληρη ώρα κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Το GILENYA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξιν Ια (n.x. κινιδίνη, διασποραμίδη) ή τάξιν III (n.x. αμιοδαρόνη, οσταλόλη) ανταρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξιν Ια και τάξιν III ανταρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κολιακής ταχυκαρδίας δικήν ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βροδορρηχθία. Εφόσον η έναρξη της θεραπείας με GILENYA οδηγεί σε επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού, το GILENYA δεν πρέπει να χορηγείται ταυτοχρόνως με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Η εμπειρία με το GILENYA είναι περιορισμένη σε ασθενείς στους οποίους συγχρηγείται αγωγή με β- αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό

(όπως βεραπαμίνη, διλτιαζέμη ή ιβαμπροδίνη) ή με άλλες δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (n.x. διγοξίνη, αντικονστρεπτικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη). Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας με GILENYA σχετίζεται με επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 Βροδορρηχθία), η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δραστικών ουσιών κατά την έναρξη του GILENYA μπορεί να σχετισθεί με σοβαρή βροδορρηχθία και καρδιακό αποκλεισμό. Εξαιτίας της πιθανής συνεργικής δράσης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με GILENYA δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αγωγή με αυτές τις δραστικές ουσίες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με GILENYA θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με GILENYA, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικό προϊόν που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό δεν μπορεί να διακοπεί, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή του καρδιολόγου για τον καθορισμό του κατάλληλου τρόπου παρακολούθησης της πρώτης δόσης, και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολόκληρη ώρα (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Οι επιβράδυνση στον καρδιακό ρυθμό και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να επανεμφανισθούν κατά την επανέναρξη της θεραπείας με GILENYA ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και τον χρόνο από την έναρξη της θεραπείας του GILENYA. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται όπως στην έναρξη της θεραπείας και σε περίπτωση διακοπής της για: • 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας, • περισσότερες από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας, • πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός. Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα. **Διάστημα QT** Σε διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT με δόσεις 1,25 ή 2,5 mg φινγκολιμόδης σε σταθερή κατάσταση, όταν ήταν ακόμη παρούσα η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση της φινγκολιμόδης, η θεραπεία με φινγκολιμόδη οδήγησε σε παράταση του QTcL, με το ανώτατο όριο του 90% CL≤13,0 ms. Δεν υπάρχει συσχέτιση δόσης ή έκθεσης-ανταπόκρισης στη φινγκολιμόδη και στην παράταση του QTcL. Δεν υπάρχει σταθερή ένδειξη αυξημένων επιπτώσεων σημαντικά παθολογικών τιμών του QTcL, είτε ως απόλυτων τιμών είτε ως μεταβολών από τις αρχικές τιμές, που να συσχετίζονται με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Στις μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην παράταση του διαστήματος QTc, όμως στις κλινικές μελέτες δεν συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT. Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανόν να επιμηκύνουν το διάστημα QTc είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, υποκαλιαιμία ή συγγενή παράταση του QT. **Λοιμώξεις** Κύρια φαρμακοδυναμική δράση του GILENYA είναι η δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% της αρχικής τους τιμής. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη παρακράτηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς του λεμφικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας με GILENYA, πρέπει να είναι διαθεσίμη μια πρόσφατη (n.x. εντός των τελευταίων 6 μηνών) ή μετά την διακοπή της προηγούμενης θεραπείας) γενική εξέταση αίματος. Συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδική γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τον 3 μήνα και στη συνέχεια τουλάχιστον ετήσιως, και σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοίμωξης. Εάν επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x10⁹/L, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία έως την επανοφορά, διότι στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φινγκολιμόδη διεκόπητο σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων <0,2x10⁹/L. Η έναρξη της θεραπείας με GILENYA πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη μέχρι την αποδομή της. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ανσία τους έναντι της ανεμευλογιάς πριν από τη θεραπεία με GILENYA. Συνιστάται οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμευλογιάς επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους σχήματος εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς να υποκείνται σε έλεγχο αντισωμάτων έναντι του ιού ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) πριν από την έναρξη της θεραπείας με GILENYA. Για τους VZV αρνητικούς ασθενείς συνιστάται πλήρες σχήμα εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς πριν από την έναρξη της θεραπείας με GILENYA (βλ. παράγραφο 4.8). Η έναρξη της θεραπείας με GILENYA πρέπει να αναβάλλεται για 1 μήνα ώστε να εξασφαλιστεί η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού. Οι επιδράσεις του GILENYA στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξηθούν τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με GILENYA πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν στο γιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προσωρινή διακοπή του GILENYA πρέπει να εξετάζεται εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη και πρέπει να μελετάται η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν την επανέναρξη της θεραπείας. Περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (μιας μυκητιασικής λοίμωξης) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά μετά από περίπου 2-3 έτη θεραπείας, αν και η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας παραμένει άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με σημεία και συμπτώματα συμβατά με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα (n.x. κεφαλαλγία συνοδευόμενη από νωκτικές μεταβολές όπως σύγχυση, ψευδοαίσθησεις και/ή μεταβολές της προσωπικότητας) θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση. Εάν διαγνωσθεί κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, θα πρέπει να ανασταλεί η αγωγή με φινγκολιμόδη και να ξεκινάται κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να συγκαλείται διεπιστημονικό συμβούλιο (n.x. με ειδικό λοιμωξιολόγο) σε περίπτωση που απαιτείται επανέναρξη της φινγκολιμόδης). Προϊόντα πολυεστικής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη οφειλόμενη στον ιό John Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί μετά από περίπου 2-3 έτη μονοθεραπείας χωρίς προηγούμενη έκθεση σε νταλιζουμάμπη, αν και η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας παραμένει άγνωστη. Πρόσθετες περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγούμενες υποβλήθει σε θεραπεία με νταλιζουμάμπη, η οποία έχει γνωστή συσχέτιση με την PML. Η PML μπορεί να εμφανιστεί μόνο παρουσία JCV λοίμωξης. Εάν γίνει έλεγχος για JCV, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η επίδραση της λεμφopenίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντι-JCV αντισωμάτων δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ένας αρνητικός έλεγχος αντι-JCV αντισωμάτων δεν αποκλείει την πιθανότητα μεταγενέστερης JCV λοίμωξης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, θα πρέπει να υπάρχει διάδραση για αρχική MRI (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Κατά τη διάρκεια των τακτικών MRI (σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές οδηγίες), οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για βλάβες που υποδηλώνουν PML. Η MRI μπορεί να θεωρηθεί μέρος της αυξημένης επαγρυπνήσεως σε ασθενείς που θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για PML. Εάν υπάρχει υποψία PML, η MRI θα πρέπει να διενεργείται άμεσα για διαγνωστικούς λόγους και η θεραπεία με φινγκολιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου αποκλειστεί η PML. Η απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να διαρκέσει έως και δύο μήνες και επομένως πρέπει να συνεχίζεται η επαγρυπνήση για λοίμωξη καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης έως και 2 μήνες μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. **Οίδημα της χώρας κνήδας** Οίδημα της χώρας κνήδας με ή χωρίς διαταραχές της όρασης έχει αναφερθεί στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg και παρουσιάστηκε κυρίως στους πρώτους 3-4 μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική επίσκεψη στους 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν οπτικές διαταραχές οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένων της χώρας κνήδας. Ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας και ασθενείς με σκακωρήδια διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οίδηματος της χώρας κνήδας (βλ. παράγραφο 4.8). Το GILENYA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σκακωρήδια διαβήτη. Συνιστάται ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σκακωρήδια διαβήτη ή ιστορικό ραγοειδίτιδας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική επίσκεψη πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επανεκτιμώνται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία. Η συνέχηση του GILENYA σε ασθενείς με οίδημα της χώρας κνήδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται διακοπή του GILENYA εάν ένας ασθενής αναπτύξει οίδημα χώρας κνήδας. Η απόφαση για το αν η θεραπεία με GILENYA πρέπει να ανασταλεί ή όχι μετά την υποχώρηση του οίδηματος της χώρας κνήδας πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη τα ενδεχόμενα οφέλη και κινδύνους για κάθε ασθενή ξεχωριστά. **Ηπατική λειτουργία** Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, κυρίως τρανσαμινάση των αλανίνης (ALT) αλλά και γ-γλουταμυλική τρανσφεράση (GGT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπό θεραπεία με GILENYA. Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT 3πλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) ή μεγαλύτερες στο 8,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg συγκριτικά με το 1,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυξήσεις 5πλάσιες του ULN παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν φινγκολιμόδη και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές δοκιμές, η φινγκολιμόδη διεκόπητο εάν η αύξηση ήταν μεγαλύτερη από 5πλάσια του ULN. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινάσεων, γεγονός που υποδηλώνει αιτιολογική συσχέτιση με τη φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινάσεων εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή

στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα τρανσαμινάσων ορού επανήλθαν στις φυσιολογικές τιμές εντός περιόδου 2 μηνών μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρά προϋπάρχουσα παθολογία (Child-Pugh κατηγορία C) και δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). Εξαιτίας των ανσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να ανασταλείται σε ασθενείς με ενεργό ιογενή παθιάτιδα μέχρι την υποχώρησή της. Πρόσφατες (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις επιπέδων τρανσαμινάσων και χοληρυθρίνης πρέπει να είναι διαθεσίμες πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, οι παθιακές τρανσαμινάσες πρέπει να ελέγχονται κατά τους Μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα. Εάν οι παθιακές τρανσαμινάσες αυξηθούν άνω του 5πλάσιου του ULN, πρέπει να αρχίσει συχνότερος έλεγχος, ο οποίος θα συμπεριλαμβάνει μετρήσεις χοληρυθρίνης ορού και αλκαλικής φωσφοάστας (ALP). Σε επαναληπτική επιβράχιση των παθιακών τρανσαμινάσων άνω του 5πλάσιου του ULN, η θεραπεία με Gilenya πρέπει να διακόπτεται και να αναβραχίζει μόνο με την επαναφορά των παθιακών τρανσαμινάσων στα φυσιολογικά επίπεδα. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα ενδεικτικά παθιακής δυσλειτουργίας, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορέξια, ή ίκτερο και/ή σκουροχρώμα ούρα, πρέπει να ελέγχονται τα παθιακά ένζυμα και πρέπει να διακόπτεται το Gilenya εάν επιβεβαιωθεί σημαντική παθιακή δυσλειτουργία (για παράδειγμα επίπεδα τρανσαμινάσων υψηλότερα από 5πλάσιο του ULN και/ή αυξήσεις της χοληρυθρίνης του ορού). Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν διαπιστωθεί ή όχι κάποια άλλη αιτία παθιακής διαταραχής και από το αν τα οφέλη για τον ασθενή από την επανέναρξη της θεραπείας υπερτερούν του κινδύνου επανεμφάνισης παθιακής δυσλειτουργίας. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προ-υπάρχουσα παθιακή νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες παθιακής λειτουργίας όταν λαμβάνουν Gilenya, η χορήγηση του Gilenya πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής παθιακής νόσου. **Επίδραση στους αιματολογικούς ελέγχους** Δεδομένου ότι η φινγκολιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα με την ανακατανομή τους στα δευτερεύοντα όργανα του λεμφικού συστήματος, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κατάστασης υποσυνόλων των λεμφοκυττάρων ενός ασθενούς που λαμβάνει Gilenya. Εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν την προσδιορισμό κυκλοφορούντων μονοκυττάρων κυττάρων απαιτούν μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων. **Επίδρασεις στην αρτηριακή πίεση** Στις προεγκριτικές κλινικές δοκιμές αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση και συνιστάται ειδική φροντίδα εάν χορηγείται Gilenya σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Σε κλινικές δοκιμές στη σκληρυνση κατά πλάκας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg παραουσίασαν μέση αύξηση της συστολικής πίεσης κατά περίπου 3 mmHg, και της διαστολικής πίεσης κατά περίπου 1 mmHg, η οποία παρατηρήθηκε πρώτη φορά 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, και επήμεινε με τη συνέχεια της θεραπείας. Στη διετή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gilenya. **Επίδρασεις στο αναπνευστικό** Ελάσσονες δόσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV₁) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με Gilenya ξεκινώντας τον Μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονοπάθεια, πνευμονική νόσηση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.8). **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας** Σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχουν αναφερθεί στη δόση των 0,5 mg σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν αμνησία έναρξη σοβαρής κεφαλαλγίας, ναυτία, έμετο, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διαταραχές της όρασης και σπασμούς. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχυμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες νευρολογικές συνέπειες. Σε πιθανολογούμενο PRES, το Gilenya θα πρέπει να διακόπτεται. **Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Gilenya κατά τη μετάβαση ασθενών από θεραπεία με τεριφλουνομίδη, φομορικό διμεθυλεστέρα ή αλεμτουζουμάμη σε Gilenya). Κατά την μετάβαση των ασθενών από άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία σε Gilenya, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο χρόνος ημίσιας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας προκειμένου να αποφευχθούν πρόσθετες ανοσολογικές επιδράσεις ενώ ταυτόχρονα πρέπει να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (CBC) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (π.χ. κυτταροπενία). Το Gilenya μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά την διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης. Για τον φομορικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης θα πρέπει να είναι ικανή για την επαναφορά του αιμοδιαγράμματος σε φυσιολογικά επίπεδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσιας ζωής της νταλιζουμίνης, η αποβολή της συνήθως διαρκεί έως και 2-3 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας. Η τεριφλουνομίδη αποβάλλεται επίσης βραδέως από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής, η κθάρα της τεριφλουνομίνης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από αρκετούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται μια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής όπως αυτή ορίζεται στην περιλήψη χαρακτηριστικών των προϊόντων της τεριφλουνομίνης ή ενυαλκτική η περίοδος έκπλυσης δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή ως προς τις πιθανές ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις κατά την μετάβαση των ασθενών από νταλιζουμάμη ή τεριφλουνομίδη σε Gilenya. Η αλεμτουζουμάμη ασκεί ισχυρές και παρατεταμένες ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Επειδή η πραγματική διάρκεια των δράσεων αυτών είναι άγνωστη, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Gilenya μετά την αλεμτουζουμάμη εκτός εάν τα οφέλη μιας τέτοιας θεραπείας υπερέρχουν σαφώς των κινδύνων για τον κάθε ασθενή. Η απόφαση να χορηγηθεί παρατεταμένη ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση. **Συγχρόνηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450** Ο συνδυασμός της φινγκολιμόδης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450 θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερίκο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). **Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα** Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Gilenya (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται επαγρύπνηση για δερματικές βλάβες και συνιστάται ιατρική αξιολόγηση του δέρματος κατά την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον μετά από ένα έτος και ακολούθως τουλάχιστον ετησίως λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εκτίμηση. Ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε δερματολόγο σε περίπτωση που εντοπίζονται ύποπτες βλάβες. **Διακοπή της θεραπείας** Εάν ληφθεί απόφαση διακοπής της θεραπείας με Gilenya, χρειάζεται διάστημα έκπλυσης 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία, με βάση τον χρόνο ημίσιας ζωής, για την κθάρα της φινγκολιμόδης από την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2). Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, επανέρχεται σταδιακά στο φυσιολογικό εύρος μέσα σε 1-2 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1). Η έναρξη άλλων θεραπειών κατά τη διάρκεια αυτού του μεσοδιαστήματος θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του Gilenya μπορεί να οδηγήσει σε συνεργιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και ως εκ τούτου συνιστάται προσοχή. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** **Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες** Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δεν πρέπει να συγχρηγούνται λόγω του κινδύνου συνεργιστικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Χρειάζεται επίσης προσοχή κατά την μετάβαση ασθενών από θεραπείες μακράς δράσεως με επιδράσεις στο ανοσοποιητικό, όπως η νταλιζουμάμη, η τεριφλουνομίδη ή η μοζεανδρόνη, σε Gilenya (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες στη σκληρυνση κατά πλάκας η ταυτόχρονη θεραπεία των υποτροπών με βραχεία χορήγηση κορτικοστεροειδών δε συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων. **Εμβολιασμός** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη θεραπεία με Gilenya, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχει κίνδυνο λοιμώξεων και πρέπει συνεπώς να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). **Δραστηκές ουσίες που προκαλούν βροδοκυμία** Η φινγκολιμόδη έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ατενολόλη και διλιταζέμη. Όταν η φινγκολιμόδη συγχρηγήθηκε με ατενολόλη σε μια μελέτη αλληλεπιδράσεως σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε πρόσθετη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15% στην έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, μία επίδραση που δεν παρατηρείται με την διλιταζέμη. Η θεραπεία με Gilenya δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς, ή άλλες δραστηκές ουσίες οι οποίες διαλύουν να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό, όπως αντιαρρυθμικά τάξεως Ia και III, αναστολείς διαύλων σθεστίου (όπως ιβαπραδίνη, βεραπαμίλη ή διλιταζέμη), διογίνη, αντικονιλεστερατικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη, λόγω των πιθανών συνεργικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας αυτών των ασθενών με Gilenya, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικά προϊόντα που δεν μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ή για την

κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας, και συνιστάται τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση σε περίπτωση που δεν μπορεί να διακοπεί η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων δραστηκών ουσιών στη φινγκολιμόδη** Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP4F2. Άλλα ένζυμα όπως το CYP3A4 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μεταβολισμό της, ιδιαίτερα σε περίπτωση ισχυρής επαγωγής του CYP3A4. Ισχυροί αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη διάθεση της φινγκολιμόδης. Η συγχρόνηση φινγκολιμόδης με κετοκοναζόλη οδηγεί σε αύξηση κατά 1,7 φορές της έκθεσης στη φινγκολιμόδη και στη φαρμακοική φινγκολιμόδη (AUC) με αναστολή του CYP4F2. Συνιστάται η προσοχή με τις δραστηκές ουσίες που δυνατόν να αναστέλλουν το CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αζόλες αντιμυκητιασικά, κάποιες μακρολίδες όπως η κλαριθρομυκίνη ή η τελιδρομυκίνη). Η συγχρόνηση καρβαμαζεπίνης 600 mg δύο φορές ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση και μιας εφάπαξ δόσεως φινγκολιμόδης 2 mg μείωσε την AUC της φινγκολιμόδης και του μεταβολίτη της κατά 40% περίπου. Άλλοι ισχυροί επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, π.χ. η ριφαμυκίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοϋλίνη, η εφαιβέρνη και το υπερίκο, μπορεί να μειώσουν την AUC της φινγκολιμόδης και του μεταβολίτη της τουλάχιστον στον ίδιο βαθμό. Επειδή αυτό θα μπορούσε δυνητικά να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα, η συγχρόνηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερίκο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της φινγκολιμόδης σε άλλες δραστηκές ουσίες** Η φινγκολιμόδη είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με δραστηκές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από τα ένζυμα του CYP450 ή από υποσυστήματα των κύριων πρωτεϊνών μεταφοράς. Η συγχρόνηση φινγκολιμόδης με κυκλοσπορίνη δεν επέφερε οραποδιαπίσθεση μεταβολή στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη ή στην έκθεση στη φινγκολιμόδη. Επομένως, η φινγκολιμόδη δεν αναμένεται να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποσυστήματα του CYP3A4. Η συγχρόνηση φινγκολιμόδης με από του στόματος αντιυαλληπτικά (αθινολισοπριαδόλη και λεβονοργεστρέλη) δεν επέφερε καμία μεταβολή στην έκθεση στα από του στόματος αντιυαλληπτικά. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπιδράσεως με από του στόματος αντιυαλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φινγκολιμόδης στην έκθεση σε αυτά. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες** Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τον πιθανό σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με Gilenya. Δεδομένου ότι χρειάζονται περίπου δύο μήνες για να αποβληθεί η φινγκολιμόδη από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4), ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο μπορεί να παραμείνει και η αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. **Εγκυμοσύνη** Πριν την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης. Ενόσω βρίσκεται υπό θεραπεία, οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες και συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ενώ υποβάλλεται σε αγωγή με Gilenya, συνιστάται διακοπή του Gilenya. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα συμπεριλαμβανομένης της απώλειας του εμβρύου και ανωμαλιών οργάνων, κυρίως μόνιρη αρτηριακό κορμό και έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, ο υποδοχέας που επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη (υποδοχέας της 1-φωσφορικής σφαιρίνης) είναι γνωστό ότι συμμετέχει στον αγγειακό σχηματισμό κατά την εμβρυογένεση. Είναι πολύ περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φινγκολιμόδης σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της φινγκολιμόδης στον τοκετό. **Θηλασμός** Η φινγκολιμόδη αποβάλλεται κατά το θηλασμό στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων σε συγκεντρώσεις 2-3 φορές υψηλότερες από εκείνες που μετρήθηκαν στο μητρικό πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της φινγκολιμόδης στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν Gilenya, δεν πρέπει να θηλάζουν. **Γονιμότητα** Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειωμένων γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδηγώντας και χειρισμού μηχανών** Το Gilenya δεν έχει καμία ή έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδηγώντας και χειρισμού μηχανών. Εντούτοις, κατά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya ενδέχεται να εμφανισθεί περιστασιακό ζάλη ή υπνηλία. Κατά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για διάστημα 6 ωρών (βλ. παράγραφο 4.4, Βραδυαρρυθμία). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας** Ο πληθυσμός ασφαλείας του Gilenya προέρχεται από δύο κλινικές μελέτες Φάσης III ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και μία κλινική μελέτη Φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκληρυνση κατά πλάκας. Περιλαμβάνει συνολικά 2.431 ασθενείς σε Gilenya (0,5 ή 1,25 mg). Η μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2-ετής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 854 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη (εικονικό φάρμακο: 418). Η μελέτη D2309 (FREEDOMS II) ήταν μια 2-ετής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 728 ασθενείς με σκληρυνση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη (εικονικό φάρμακο: 355). Στα συγκεκριμένα δεδομένα από αυτές τις δύο μελέτες, οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με Gilenya 0,5 mg ήταν λοιμώξεις, οίδημα της ωχράς κηλίδας και παροδικός κολποκοιλιακός αποκλεισμός κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα ≥10%) με Gilenya 0,5 mg ήταν γρίπη, παρρινοκοιλότητα, κεφαλαλγία, διάρροια, οσφυαλγία, αυξημένα παθιακά ένζυμα και βήχας. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με το Gilenya 0,5 mg που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας, ήταν αύξηση της ALT (2,2%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στη Μελέτη D2302 (TRANSFORMS), μια 1-ετή μελέτη σε 849 ασθενείς που έλαβαν φινγκολιμόδη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η ιντερφερόνη β-1a ως συγκριτικό φάρμακο, ήταν γενικώς παρόμοιες με των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στη διάρκεια των μελετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με Gilenya 0,5 mg στις Μελέτες D2301 (FREEDOMS) και D2309 (FREEDOMS II) παραορίζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν με χρήση της παρακάτω συνθήκης: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τη διαθέσιμη δεδομένα).

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Γρίπη Παραρρινοκολιτίδα
Συχνές:	Ερπητικές λοιμώξεις Βρογχίτιδα Τριχοφυτία ποικιλόχρονη
Όχι συχνές:	Πνευμονία
Μη γνωστές**:	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις
Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	
Συχνές:	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
Σπάνιες***:	Λέμφωμα
Μη γνωστές***:	Σάρκωμα Kaposi
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Λεμφοπενία Λευκοπενία
Όχι συχνές:	Θρομβοπενία
Μη γνωστές***:	Περιφερικό οίδημα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές***:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων εξάνθημα, κνίδωση και αγγειοοίδημα, με την έναρξη της θεραπείας
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Κατάθλιψη
Όχι συχνές:	Καταθλιπτική διάθεση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία
Συχνές:	Ζάλη Ημικρανία
Σπάνιες*:	Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Θαμνή όραση
Όχι συχνές:	Οίδημα της ωχράς κηλίδας
Καρδιακές διαταραχές	

Συχνές:	Βραδυκαρδία Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Πολύ σπάνιες***:	Αναστροφή του επάρματος T
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές:	Βήχας
Συχνές:	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Διάρροια
Όχι συχνές***:	Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Έκζεμα Αλλοπεκία Κνυσμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές:	Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αυξημένες ALT, γ-γλουταμυλική τρανσφεράση, ασαρπτική αιμοτρανσφεράση) Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος
Συχνές:	
Όχι συχνές:	Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων
* Δεν αναφέρθηκε στις Μελέτες FREEDOMS, FREEDOMS II και TRANSFORMS. Η κατηγορία συχνότητας βασίστηκε σε εικαζόμενη έκθεση στην φινγκολιμόδη 10.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες.	
** PML και κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων κρυπτοκοκκικής μηνιγγιτίδας) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4).	
*** Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από αυθόρμητες αναφορές και βιβλιογραφία	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών *Λοιμώξεις* Σε κλινικές μελέτες στη σκληρήνωση κατά πλάκας, η συνολική συχνότητα λοιμώξεων (65,1%) στη δόση των 0,5 mg ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, κυρίως βρογχίτιδα, και σε μικρότερο βαθμό ερπητική λοίμωξη και πνευμονία, ήταν συχνότερες σε ασθενείς που λάμβαναν Gilenya. Ορισμένες περιπτώσεις γενικευμένους ερπητικούς λοιμώδεις, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί ακόμη και στη δόση των 0,5 mg. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοιμώδων από ευκαριακά παθογόνα, όπως ιογενείς (π.χ. από ιό ανεμευλογιάς ζωστήρα [VZV]), ιό John Cunningham [JCV] που προκαλεί Προϊόσια Πολυεστιάκη Λευκοεγκεφαλοπάθεια, ιό του απλού έρπητα [HSV], μυκητιασικές (π.χ. κρυπτοκοκκικές συμπεριλαμβανομένων της κρυπτοκοκκικής μηνιγγιτίδας) ή βακτηριακές (π.χ. τύπου μικροβακτηρίδιο) (βλ. παράγραφο 4.4). *Οίδημα της ωχράς κηλίδας* Σε κλινικές μελέτες στη σκληρήνωση κατά πλάκας παρουσιάστηκε οίδημα της ωχράς κηλίδας στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 0,5 mg και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν την υψηλότερη δόση των 1,25 mg. Η πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 3-4 μήνες της θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν θαμνή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώστηκαν σε συνθήκη οφθαλμολογική εξέταση. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας γενικών βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή του Gilenya. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από επανέκθεση δεν έχει αξιολογηθεί. Η συχνότητα του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αυξάνεται σε ασθενείς με σκληρήνωση κατά πλάκας και ιστορικό ραγοειδίτιδας (17% με ιστορικό ραγοειδίτιδας έναντι 0,6% χωρίς ιστορικό ραγοειδίτιδας). Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκληρήνωση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη, μια νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες μεταμόσχευσης νεφρού, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η θεραπεία με φινγκολιμόδη 2,5 mg και 5 mg οδήγησε σε 2ηλδία αύξηση της συχνότητας του οιδήματος της ωχράς κηλίδας. *Βραδυαρρυθμία* Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδήγη σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με καθυστερήσεις της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Σε κλινικές μελέτες στη σκληρήνωση κατά πλάκας η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού διαπιστώθηκε εντός 6 ωρών μετά την έναρξη της θεραπείας, με μειώσεις του μέσου καρδιακού ρυθμού κατά 12-13 παλμούς το λεπτό για το Gilenya 0,5 mg. Καρδιακός ρυθμός κάτω των 40 παλμών το λεπτό παρατηρήθηκε σπάνια σε ασθενείς με Gilenya 0,5 mg. Ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανήλθε στο αρχικό επίπεδο μέσα σε 1 μήνα συνεχιζόμενης θεραπείας. Η βραδυκαρδία ήταν γενικώς ασυμπτωματική αλλά ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων της υπότασης, ζάλης, κόπωσης ή/και αισθήματος παλμών, τα οποία απεδράμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1). Σε κλινικές μελέτες στη σκληρήνωση κατά πλάκας, διαπιστώθηκε πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (παράταση του μεσοδιαστήματος PR όπως απεικονίζεται στο ΗΚΓ) μετά την έναρξη της θεραπείας στο 4,7% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg, στο 2,8% των ασθενών σε ενδομυϊκή ιντερερόννη β-1α και στο 1,6% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός διαπιστώθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 0,2% των ασθενών σε Gilenya 0,5 mg. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές παροδικού, πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή κατά τη διάρκεια της εξάωρης περιόδου παρακολούθησης μετά την πρώτη δόση του Gilenya. Οι ασθενείς ανέφεραν αυτόματα. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας που παρατηρήθηκαν τόσο στο πλαίσιο κλινικών μελετών όσο και μετά την κυκλοφορία ήταν κατά κανόνα παροδικές, ασυμπτωματικές και απεδράμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Παρότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση, ένας ασθενής σε Gilenya 0,5 mg έλαβε ισοπρεναλίνη για ασυμπτωματικό δεύτερου βαθμού Mobitz I κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μεμονωμένον συμβάντα όψιμης έναρξης, συμπεριλαμβανομένων παροδικής συστολίας και ανεξήγητου θανάτου, παρατηρήθηκαν εντός 24 ωρών από την πρώτη δόση. Οι περιπτώσεις αυτές περιλάμβαναν από συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και/ή προϋπάρχουσα νόσο. Η συσχέτιση τέτοιων συμβάντων με το Gilenya δεν είναι βέβαιη. *Αρτηριακή πίεση* Σε κλινικές μελέτες στη σκληρήνωση κατά πλάκας το Gilenya 0,5 mg συσχετίστηκε με μια μέση αύξηση περίπου 3 mmHg της συστολικής πίεσης και περίπου 1 mmHg της διαστολικής πίεσης η οποία εκδηλώθηκε περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτή η αύξηση επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Υπέρταση αναφέρθηκε στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπέρτασης μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας και την πρώτη ημέρα της θεραπείας οι οποίες πιθανόν να απαιτούσαν θεραπεία με αντιυπερτασικούς παράγοντες ή διακοπή του Gilenya (βλ. επίσης παράγραφο 4.4. Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση). *Ηπατική λειτουργία* Αυξημένα ηπατικά ένζυμα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σκληρήνωση κατά πλάκας υπό Gilenya. Σε κλινικές μελέτες το 8,0% και το 1,8% των ασθενών που έλαβαν Gilenya 0,5 mg παρουσίασαν ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων της ALT στον ορό ≥3x ULN (ανώτατο φυσιολογικό όριο) και ≥5x ULN, αντίστοιχα. Υποτροπή των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών παρουσιάστηκε κατά την επανεναρξη της αγωγής σε ορισμένους ασθενείς, γεγονός που υποστηρίζει τη συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πόσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 2 μήνες από τη διακοπή του Gilenya. Σε μικρό αριθμό ασθενών (N=10 με 1,25 mg, N=2 με 0,5 mg) που παρουσίασαν αυξήσεις της ALT ≥5x ULN και που συνέχισαν τη θεραπεία με Gilenya, τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 5 μήνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Ηπατική λειτουργία). *Διαταραχές του νεφρικού συστήματος* Σε κλινικές μελέτες, σπάνια συμβαδία από το νεφρικό σύστημα παρουσιάστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg ή 5,0 mg), τα οποία περιελάμβαναν ισχαιμικά και αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άτυπες νευρολογικές διαταραχές, όπως εκδηλώσεις προσομοιωόμενες σε οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM). *Αγγειακές διαταραχές* Σπάνιες περιπτώσεις περιφερικής αρτηριακής ασφορακτικής νόσου εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg). *Αναπνευστικό σύστημα* Άσθενες δοσοεξαρτώμενης μείωσης των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV₁) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με Gilenya ξεκινώντας τον Μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Τον Μήνα 24, η μείωση του ποσοστού του προβλεπόμενου FEV₁ από την αρχική τιμή ήταν 2,7% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 1,2% για το εικονικό φάρμακο, μια διαφορά που εξαιλεψθηκε μετά τη

διακοπή της θεραπείας. Για την DLCO οι μειώσεις Τον Μήνα 24 ήταν 3,3% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 2,7% για το εικονικό φάρμακο. *Λεμφώματα* Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λεμφωμάτων διαφόρων τύπων, τόσο στις κλινικές μελέτες όσο και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων και μίας περίπτωσης Epstein-Barr (EBV) θετικού λεμφώματος από Β-κύτταρα με μοιραία έκβαση. Η επίπτωση των περιστατικών λεμφωμάτων (από Β-κύτταρα και από Τ-κύτταρα) ήταν υψηλότερη στις κλινικές μελέτες από αυτήν που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό. *Αιμοφαιλογκαταρκτικό σύνδρομο* Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αιμοφαιλογκαταρκτικού συνδρόμου (HPS) με μοιραία έκβαση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσία λοιμώδους. Το HPS αποτελεί μια σπάνια πάθηση η οποία έχει περιγραφεί επί εδάφους λοιμώδους, ανοσοκαταστολής, και ποικίλων αυτοανώσεων νοσημάτων. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση όδεις 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 οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> **4.9 Υπερδοσολογία** Εφάπαξ δόσεις έως 4 mg και 80ηλδσιες της συνιστώμενης δόσης (0,5 mg) ήταν καλά ανεκτές σε υγιείς εθελοντές. Στα 40 mg, 5 από τα 6 άτομα ανέφεραν ήπιο αίσθημα σύφιγιξης του θώρακα ή δυσφορία που ήταν κλινικά συμβατό με μικρή αντιδραστικότητα των αεραγωγών. Η φινγκολιμόδη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία κατά την έναρξη της θεραπείας. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού συνήθως αρχίζει μέσα σε μια ώρα από την πρώτη δόση, και είναι πιο έντονη τις πρώτες 6 ώρες. Η αρνητική χρονοτρόπος δράση του Gilenya εμμένει πέραν των 6 ωρών και υποχωρεί σταδιακά τις επόμενες ημέρες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 για λεπτομέρειες). Έχουν υπάρξει αναφορές βραδείας κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, με μεμονωμένες αναφορές παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν η υπερδοσολογία αφορά την πρώτη έκθεση στο Gilenya, είναι σημαντικό να παρακολουθούδον οι ασθενείς με συνεχές (πραγματικού χρόνου) ΗΚΓ και μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα, τουλάχιστον κατά τις πρώτες 6 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm ή το ΗΚΓ στις 6 ώρες μετά την πρώτη δόση εμφανίζει κολποκοιλιακό αποκλεισμό δεύτερου ή υψηλότερου βαθμού ή εμφανίζει διάστημα QTc ≥500 msec, η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύκτας και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οηγηεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένων και της ολονυκτίας παρακολούθησης. Ούτε η αιμοδιύλιση ούτε η πλάσμοφαίρεση οδηγούν σε απομύκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοδυναμική κατηγορία: Ελκεκτική ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA27 *Μηχανισμός δράσης* Η φινγκολιμόδη είναι τροποποιήτης των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφίγιγσίνης. Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται από την κινάση της σφίγιγσίνης στο δραστικό μεταβολίτη φωσφορική φινγκολιμόδη. Η φωσφορική φινγκολιμόδη προσδένεται σε μικρές νανογρομμοριακές συγκεντρώσεις στον υποδοχέα 1 της 1-φωσφορικής σφίγιγσίνης (S1P) που βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και διαπνέει εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να συνδεθεί στον S1P υποδοχέα 1 που βρίσκεται στα νευρικά κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής των υποδοχέων S1P στα λεμφοκύτταρα, η φωσφορική φινγκολιμόδη αναστέλλει την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφόδους, προκαλώντας ανακατανομή μβλλων, παρά μείωση, των λεμφοκυττάρων. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι αυτή η ανακατανομή μειώνει τη διήθηση των παθογόνων λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των προ-φλεγμονώδων Th17 κυττάρων, στο ΚΝΣ, όπου θα συμμετείχαν στη φλεγμονή και στη βλάβη του νευρικού ιστού. Μελέτες σε ζώα και in vitro πειράματα δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη μπορεί ακόμη να δρα μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς S1P στα νευρικά κύτταρα. *Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις* Μέσα σε 4-6 ώρες από την πρώτη δόση της φινγκολιμόδης 0,5 mg, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώνεται σε περίπου 75% της αρχικής τους τιμής στο περιφερικό αίμα. Με συνεχή καθημερινή χορήγηση, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνεχίζει να μειώνεται για διάστημα δύο εβδομάδων, προσεγγίζοντας έναν ελάχιστο αριθμό περίπου 500 κυττάρων/μικρόλιτρο ή περίπου το 30% της αρχικής τους τιμής. Το δεκαοκτώ τις εκατό των ασθενών εμφάνισαν ελάχιστο αριθμό κάτω από 200 κύτταρα/μικρόλιτρο τουλάχιστον μια φορά. Οι χαμηλοί αριθμοί λεμφοκυττάρων διατηρούνται με συνεχιζόμενη καθημερινή αγωγή. Η πλειονότητα των Τ και Β λεμφοκυττάρων κυκλοφορούν φυσιολογικά μέσω των οργάνων του λεμφικού συστήματος και είναι τα κύτταρα που κυρίως επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Περίπου το 15-20% των Τ λεμφοκυττάρων ανήκουν στον φαινότυπο των Δραστικών Κυττάρων Μνήμης, και είναι κύτταρα σημαντικά για την περιφερική ανοσοεπίληψηση. Δεδομένου ότι αυτό το υποσύνολο λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, δεν κυκλοφορεί στα όργανα του λεμφικού συστήματος, δεν επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη. Η αύξηση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων γίνεται εμφανής μέσα σε ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με φινγκολιμόδη και, κατά κανόνα, επιτυγχάνονται φυσιολογικοί αριθμοί μέσα σε έναν έως δύο μήνες. Η χρόνια χορήγηση φινγκολιμόδης οδηγεί σε ήπια μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων σε περίπου 80% της αρχικής τους τιμής. Τα μονοκύτταρα δεν επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Η φινγκολιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και επιβραδύνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται εντός 6 ωρών μετά τη δόση, με το 70% της αρνητικής χρονοτρόπου δράσης να εμφανίζεται την πρώτη ημέρα. Με συνεχή χορήγηση, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού που επάγει η φινγκολιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παντερείνες δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Η εισπνεόμενη σολμετερόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασκεί μέτρια θετική χρονοτρόπη δράση. Με την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη υπάρχει αύξηση των πρόωγων κολπικών συστολών, αλλά δεν υπάρχει αυξημένο ποσοστό κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού ή κολικιών αρρυθμιών ή έκτακτων κοιλιακών συστολών. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη δε συσχετίζεται με μείωση της καρδιακής παροχής. Η ανταπόκριση της καρδιάς στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων της ημερήσιας διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού και της ανταπόκρισης σε άσκηση, δεν επηρεάζονται από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη με εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις 0,5 και 1,25 mg για δύο εβδομάδες δεν συσχετίζεται με ανικνεύσιμο αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών όπως αυτή υπολογίζεται με τον FEV₁ και την συχνότητα μέγιστης εκπνεόμενης ροής (FEF) 25-75. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις φινγκολιμόδης ≥5 mg (10ηλδσία της συνιστώμενης δόσης) συσχετίζονται με δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Θεραπεία με φινγκολιμόδη με πολλαπλές δόσεις 0,5, 1,25 ή 5 mg δε συσχετίζεται με διαταραχή της οξυγόνωσης ή του αποκορεσμού οξυγόνου με άσκηση ή με αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε μεθοχόλη. Άτομα υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσιάζουν φυσιολογική βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση σε εισπνεόμενους β-αγωνιστές. *Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια* Η αποτελεσματικότητα του Gilenya έχει καταδειχθεί σε δύο μελέτες που αξιολόγησαν άπαξ ημερησίως δόσεις της φινγκολιμόδης 0,5 mg και 1,25 mg σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα σκληρήνωση κατά πλάκας (RRMS). Και στις δύο μελέτες περιελήφθηκαν ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ≥2 υποτροπές τα 2 προηγούμενα έτη ή ≥1 υποτροπή το προηγούμενο έτος. Η Βαθμολογία στην Κλίμακα Εκτεταμένης Αναπρίας (EDSS) κυμαίνονταν από 0 έως 5,5. Μια τρίτη μελέτη που αφορούσε τον ίδιο πληθυσμό ασθενών ολοκληρώθηκε μετά την έγκριση του Gilenya. Η Μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2-ετής υποανομοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης ΙΙΙ με 1.272 ασθενείς (n=425 σε 0,5 mg, 429 σε 1,25 mg, 418 σε εικονικό φάρμακο). Οι διάδοτες τιμές για τα χαρακτηριστικά στην έναρξη ήταν: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,7 έτη, και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη δόση των 0,5 mg και 1,25 mg σε οποιοδήποτε καταληκτικό σημείο.

Πίνακας 1: Μελέτη D2301 (FREEDOMS): Κύρια αποτελέσματα		
	Φινγκολιμόδη 0,5mg	Εικονικό φάρμακο
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,18**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	70%**	46%
Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνιο Εξέλιξη της Αναπρίας†	17%	24%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Διμέσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Διμέσος (μέσος) αριθμός ενισχυμένων με Gd εστιών τον Μήνα 24	0,0 (0,21)**	0,0 (1,1)
Διμέσος (μέσος) μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Εξέλιξη της αναπρίας ορίζομεν ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα		
** p<0,001, *p<0,05 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο		
Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποιούν αξιολογούμενο σύνολο δεδομένων.		

Οι ασθενείς που συμπεριλάσαν τη βασική μελέτη FREEDOMS, διάρκειας 24 μηνών, είχαν την δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2301E1), τυποποιημένων δόσης και να λάβουν φινγκολιδόνη. Συνολικά εισήλθαν 920 ασθενείς (n=331 συνέχισαν με 0,5 mg, 289 συνέχισαν με 1,25 mg, 155 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 0,5 mg και 145 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 36), 856 ασθενείς (93%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 24 και 36, η επίσημη συντόμευση υποτροπών (ARR) για τους ασθενείς σε 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στα 0,5 mg ήταν 0,17 (0,21 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από το εικονικό φάρμακο σε φινγκολιδόνη 0,5 mg ήταν 0,22 (0,42 στη βασική μελέτη). Συγκρίσιμα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μια επαναληπτική μελέτη της φινγκολιδόνης, διάρκειας 2 ετών, τυχοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσεως III σε 1.083 ασθενείς (n=358 σε 0,5 mg, 370 σε 1,25 mg, 355 σε εικονικό φάρμακο) με RRMS (D2309, FREEDOMS 2). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών των ασθενών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 41 έτη, διάρκεια νόσου 8,9 έτη, βαθμολογία EDSS 2,5.

Πίνακας 2: Μελέτη D2309 (FREEDOMS 2): Κύρια αποτελέσματα		Φινγκολιμόδ 0,5 mg	Εικονικό φάρμακο
Κλινικά καταληκτικά σημεία			
Επίσημη συντόμευση υποτροπών (πρωτεύουσ καταληκτικά σημεία)		0,21**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες		71,5%**	52,7%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένο στο 3-μηνιο εξέλιξη της Αναπνοής*		25%	29%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,83 (0,61, 1,12)	
Καταληκτικά σημεία MRI			
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών		0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd του Μηνός 24		0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Διάμεση (μέση) μεταβολή του όγκου του εγκεφαλικού σε 24 μήνες		-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)

* Ή εξέλιξη της αναπνοής ορίζομεν ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα.

** <0,0001 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Όλες οι αναλύσεις των κλινικών και καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποιούνσαν αμολογιστικό σύνολο δεδομένων.

Η μελέτη D2302 (TRANSFORMS) ήταν η 1-ετής τυχοδιωκτική, διπλή, τυφλή, με διπλό ελεγχόμενο φάρμακο, ελεγχόμενη με διαστικό φάρμακο (νιταροφερρόν β-1α) μελέτη Φάσης III με 1.280 ασθενείς (n=429 σε 0,5 mg, 420 σε 1,25 mg, 431 σε νιταροφερρόν βήτα-1α, 30 mg με ενδομυϊκή ένεση μία φορά την εβδομάδα). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 36 έτη, διάρκεια νόσου 5,9 έτη, και βαθμολογία EDSS 2.0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δόσεις των 0,5 mg και 1,25 mg στα καταληκτικά σημεία της μελέτης.

Πίνακας 3: Μελέτη D2302 (TRANSFORMS): Κύρια αποτελέσματα		
	Φωνηολιγόμενη 0,5mg	Ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Ετήσια συνολικά υποτροπών (πρωτεύουσας καταληκτικό σημείο)	0,16**	0,33
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 12 μήνες	83%**	71%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη στο 3-μηνιο εξέλιξη της αναπνοής†	6%	8%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,71 (0,42, 1,21)	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυμένων T2 εστιών εντός 12 μηνών	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd στους 12 μήνες	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 12 μήνες	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)

† Ξεφύλιξη της αναπνοής οριζόμενη ως αύξηση κατά 1 μονάδα της EDSS η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα.

** p<0,01. *** p<0,001, συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1a

† Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποιούν αβιοχημικό σύνολο δεδομένων.

ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη TRANSFORMS, διάρκειας 12 μηνών, είχαν την δυνατότητα να ενταχθούν σε μία μελέτη επέκτασης (D2302E1), τυποποιημένων δόσης και να λάβουν φινγκολιδόνη. Συνολικά εστάλησαν 1.030 ασθενείς, ωστόσο 3 από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία. (n=356 συνέχισαν με 0,5 mg, 330 συνέχισαν με 1,25 mg, 167 μετέβησαν από την ιντερφερόνη βήτα-1a σε 0,5 mg και 174 από την ιντερφερόνη βήτα-1a σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 24), 882 ασθενείς (86%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 12 και 24, η ARR για τους ασθενείς σε φινγκολιδόνη 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στα 0,5 mg ήταν 0,20 (0,19 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από την ιντερφερόνη βήτα-1a σε φινγκολιδόνη 0,5 mg ήταν 0,33 (0,48 στη βασική μελέτη). Τα συγκριτικά αποτελέσματα των Μελετών D2301 και D2302 έδειξαν σταθερή και στατιστικά σημαντική μείωση της ετήσιας συνδυαστικής υποτροπής σε σχέση με το συγκριτικό φάρμακο σε υποομάδες που ορίστηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, την προηγούμενη θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκας, τη δραστηριότητα της νόσου ή τα επίπεδα αναπηρίας στην έναρξη της μελέτης. Περαιτέρω αναλύσεις των δεδομένων των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν σταθερό θεραπευτικό αποτέλεσμα στις υποομάδες ασθενών με υψηλές δραστηριότητες υποτροπιάζουσας διαλειπούσας σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Gilenya σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη σκλήρυνση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Δεδομένα φαρμακοκινητικής αποκτήθηκαν από υγιείς εθελοντές, από ασθενείς με μεταβολόσχευση νεφρού και από ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ο φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης υπεύθυνος για την φινγκολιδόνη κατατάσσεται είναι η γλυκονική φινγκολιδόνη. **Απορρόφηση** Η απορρόφηση της φινγκολιδόνης είναι βραδεία (t_{max} 12-16 ώρες) και εκτεταμένη ($\geq 85\%$). Η φαινόμενη απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι 93% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 79-111%). Συγκριτικώς σταθερές καταστάσεις στο αίμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 μήνες μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 10 φορές υψηλότερα σε σχέση με την αρχική δόση. Η πρόβλεψη τροφής δεν επηρεάζει τη C_{max} ή την έκθεση (AUC) στη φινγκολιδόνη. Η C_{max} στις φασφορικές φινγκολιδόνης παρουσιάζει μικρή αύξηση κατά 34% αλλά η έκθεση (AUC) παρέμεινε αμετάβλητη. Επομένως, το Gilenya μπορεί να ληφθεί ανεξαρτήτως από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2). **Κατανάλωση** Η φινγκολιδόνη καταναλώνεται σε μεγάλο βαθμό στα ερυθρά αιμοσφαίρια, με το κλάσμα στα αιμοσφαίρια να είναι 86%. Η φασφορική φινγκολιδόνη παρουσιάζει μικρότερη πρόβλεψη από τα αιμοσφαίρια της τάξης του $<1\%$. Η φινγκολιδόνη και η φασφορική φινγκολιδόνη συνδυάζονται ισχυρά με πρωτεΐνες ($>99\%$). Η φινγκολιδόνη καταναμάει εκτεταμένα σε σωματικούς ιστούς με όγκο κατανόμης περίπου 1.200±260 λίτρα. Μία μελέτη σε τέσσερα υγιή άτομα, τα οποία έλαβαν μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοεισοδιστημισημένου αναλύονυ των φινγκολιδόνης, απέδειξε ότι η φινγκολιδόνη διεισδύει στην εγκέφαλο. Σε μία μελέτη σε 13 άρρενες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, οι οποίοι έλαβαν Gilenya 0,5 mg/ημέρα, η μέση ποσότητα φινγκολιδόνης (και φασφορικής φινγκολιδόνης) στο σπέρμα της εκσπερμάτισης, σε σταθερή κατάσταση, ήταν περίπου 10.000

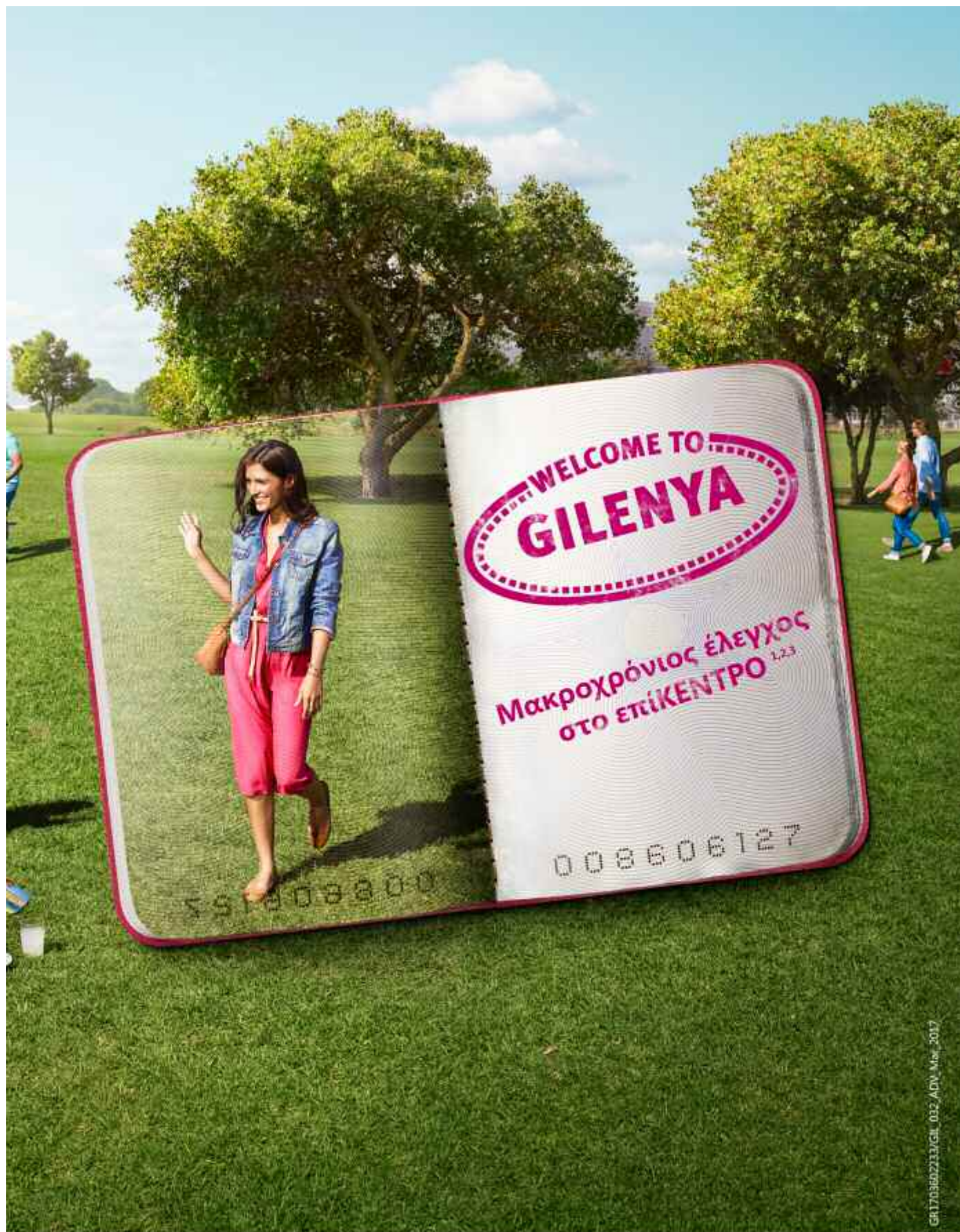
όπως χαμηλότερη από την πύα από το στόματος χορήγησης δόση (0,5 mg). Βιομετασχηματισμός Η φυγολιμιόδη μετασχηματίζεται στον άνθρωπο μαντατρέφει στερεοεκλεκτική φασμαρίωση στον φαρμακολογικά δραστήριο (S)-εναντιομερές της φωσφορικής φυγολιμιόδης Η φυγολιμιόδη αποβάλλεται με οξειδωτικό βιομετασχηματισμό καταλυόμενο κυρίως μέσω του CYP4F2 και πιθανώς άλλων ισοενζύμων και με επακόλουθη αποδόση ορισμένα με εκείνη των λιπαρών οξέων σε αβρανεϊ μεταβολίτες. Παρατηρήθηκε επίσης σχηματισμός φαρμακολογικά αδρανών μη πολικών κεραμικών αναλόγων της φυγολιμιόδης. Το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της φυγολιμιόδης έχει εν μέρει ταυτοποιηθεί και πιθανόν να είναι είτε το CYP4F2 είτε το CYP3A4. Μετά από εφάπαξ από το στόματος χορήγηση [14C] φυγολιμιόδης, τα μείζονα σκευζόμενα με τη φυγολιμιόδη συστατικά στο αίμα, όπως συντάσσεται από τη συμβολή τους στην AUC έως 34 ημέρες μετά τη δόση των ολικών ραδιοσημασμένων συστατικών, είναι η ίδια η φυγολιμιόδη (23%), η φωσφορική φυγολιμιόδη (10%) και αβρανεϊ μεταβολίτες (μεταβολίτες M3 καρβοξυλικού οξέος (8%), κεραμικοί μεταβολίτες M29 (9%) και κεραμικοί μεταβολίτες M30 (7%)). **Αποβολή** Η κθάση της φυγολιμιόδης στο αίμα είναι 6,3 ± 3,3 l/h και ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής (1/2) είναι 6-9 ημέρες. Τα επίπεδα φυγολιμιόδης και φωσφορικής φυγολιμιόδης στο αίμα μειώνονται παράλληλα στην τελική φάση, γεγονός που υποδηλώνει σε παρόμοιους χρόνους ημίσειας ζωής και για τις δύο. Μετά από χορήγηση από το στόματος, περίπου το 81% της δόσης αποβάλλεται βραδέως στα ούρα ως αβρανεϊ μεταβολίτες. Η φυγολιμιόδη και η φωσφορική φυγολιμιόδη δεν αποβάλλονται αναλλοίωτες στα ούρα, αλλά τα μείζονα συστατικά βρίσκονται στα κόπρανα, σε ποσοότητες που αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο από 2,5% της δόσης η καθεμιά. Μετά από 34 ημέρες, η ανάκτηση της χορηγούμενης δόσης είναι 89%. **Προαίτιμότητα** Οι συγκεντρώσεις της φυγολιμιόδης και της φωσφορικής φυγολιμιόδης αυξάνονται με εμφανώς ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από πολλαπλές δόσες ημερησίου δόσεις 0,5 mg ή 1,25 mg. **Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών** Η φαρμακοκινητική της φυγολιμιόδης και της φωσφορικής φυγολιμιόδης δεν διαφέρει ανά άνδρες και γυναίκες, σε ασθενείς διαφορετικής εθνοτικής προέλευσης, ή σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε άτομα με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A, B, και C), δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη C της φυγολιμιόδης, όμως η έκθεση στη φυγολιμιόδη (AUC) αυξήθηκε αντίστοιχα κατά 12%, 44%, και 103%. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C), η C της φωσφορικής φυγολιμιόδης μειώθηκε κατά 22% και η AUC δεν μεταβλήθηκε ουσιαστικά. Η φαρμακοκινητική της φωσφορικής φυγολιμιόδης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της φυγολιμιόδης παραμένει αμετάβλητος σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, όμως παρατηρείται κατά περίπου 50% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η φυγολιμιόδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 4.3). Η φυγολιμιόδη πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία και οι πληροφορίες για την φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένες. Το Gilexy πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.2). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για μια μελέτη μεταμόρφωσης νεφρού στην οποία συμπεριελήφθησαν 7 παιδιά ηλικίας άνω των 11 ετών (μελέτη FTY720A0115). Η σύγκριση αυτών των δεδομένων με εκείνα υγιών ενήλικων εθελοντών είναι περιορισμένης σημασίας και δεν μπορούν να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα σχετικά με τις ιδιότητες της φαρμακοκινητικής της φυγολιμιόδης σε παιδιά. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Το προκλινικό προφίλ ασφαλείας της φυγολιμιόδης εκτιμήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το λεμφικό σύστημα (λεμφονεκία και λεμφική απροψία), οι πνευμονίες (αυξημένο βάρος, υπερτροφία λείων μύων στην βρογχοπνευμονική συμβολή) και η καρδιά (αρτηνική χρονορροπία επίδραση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, περιγειαγικές μεταβολές και εκφυλισμός του μυοκαρδίου) σε αρκετά είδη, τα αιμοφόρα αγγεία (αγγειοπείρα) σε αρουραίους μόνο σε δόσεις 0,15 mg/kg και υψηλότερες, σε 2-ετή μελέτη, δόσεις που αντιπροσωπεύουν περίπου 4πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία καρδιογενέσεως σε 2-ετή μελέτη σε αρουραίους σε από το στόματος δόσεις φυγολιμιόδης έως τη μέγιστη ανεκτή δόση των 2,5 mg/kg, η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 50πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) στη δόση των 0,5 mg. Ωστόσο, σε μια 2-ετή μελέτη σε ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος σε δόσεις 0,25 mg/kg και άνω που αντιπροσωπεύουν κατά προσέγγιση διπλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Η φυγολιμιόδη δεν ήταν ούτε μεταλλαζονόγος ούτε προκάλεσε κατάσταση χρωμοσωμάτων σε μελέτες σε ζώα. Η φυγολιμιόδη δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό των κινητικότητα του σπέρματος ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε (10 mg/kg), η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 15πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Η φυγολιμιόδη ήταν τετατόγος στον αρουραίο όταν χορηγήθηκε σε δόσεις 0,1 mg/kg ή υψηλότερες. Στις συχνότητες εμβρυϊκής σπληνικής δυσμορφίας συμπεριλαμβανόταν ο μονήρης αρτηριακός κορμός και το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η τετατόγος δράση σε κουνέλια δεν κατέστη δυνατόν να αξιολογηθεί πλήρως, όμως παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυϊκή θνητότητα με δόσεις 1,5 mg/kg και υψηλότερες, και μείωση των βισιμών εμβρύων καθώς επίσης και καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύων με 5 mg/kg. Σε αρουραίους, η επίδραση τετατόγος γενιάς F1 μειώθηκε στην πρώην περίοδο μετά τον τοκετό με δόσεις που δεν προκαλούσαν μητρική τοξικότητα. Ωστόσο, τα σωματικά βάρη, η ανάπτυξη, η συμπεριφορά και η γονιμότητα των F1 δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία με φυγολιμιόδη. Η φυγολιμιόδη απεκκρίθηκε στο γάλα του θεραπευά ζώων κατά τη γαλουχία. Η φυγολιμιόδη και οι μεταβολίτες της διαπέρασαν το πλακούντιο φραγμό σε έγκυα κουνέλια. **Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου** Δεν αναμένεται κίνδυνος για το περιβάλλον λόγω της χρήσης του Gilexy από ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκληρότητα κατά πλάκας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων **Πυρήνας φακιδίου:** Μαννιτόλιο στεατικό Μαννιτόλιο Περιβλήμα του φακιδίου: Σιδηρού οξειδίου κίτρινο (E172) Διοξείδιο του τιτανίου (E171) Ζελατίνη Μελάνι εκτύπωσης: Κόχμημα λάκκος (E904) Αφωδαταμένη ακοόλη Ισοπροπανόλη αλκοόλη Βουτυλική αλκοόλη Προπυλενογλυκόλη Κεκαθαμένο ύδωρ Αμμονίας πυκνή διάλυμα Καλίου υδροξειδίου Σιδηρού υδροξειδίου μαύρο (E172) Σιδηρού υδροξειδίου κίτρινο (E172) Διοξείδιο του τιτανίου (E171) Διμεθυλοξείδιο **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής 2 χρόνια 6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. **6.5 Όψη και συστατικά του περιέκτη** Συσκευασίες κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7, 28 ή 98 σκληρά φακίδια ή πολυσυκοφάνης που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) σκληρά φακίδια. Συσκευασίες διάρτηρης κυψέλης μονόδωδας PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7x1 σκληρά φακίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως απόρριψης** Κάθαρση ειδική υποχρέωση.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση εντός νοσοκομείου για τις πρώτες τουλάχιστον 6 ώρες, κατά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου.

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**



GR17035602213XGL 012 ADV. Mar. 2017



Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στην ΓΟΧΠ στις προηγούμενες σελίδες.

1.Cohen et al. Ongoing Safety and Effectiveness: An Interim Analysis of Long-Term fingolimod treatment, poster P3.057 presented at AAN 2016, 2.Derfuss et al.The ACROSS study: Long-term efficacy of fingolimod in patients with RRMS (follow-up at 10 years) P1215ECTRIMS 2016, 3.Cohen et al Long-term efficacy of fingolimod treatment in relapsing-remitting patients who did not respond to interferon treatment P1212ECTRIMS 2016

