ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

9ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας

Κοινή εκδήλωση με τον
Κλάδο Κινητικών Διαταραχών της Ε.Ν.Ε

"Διάγνωση και Θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές"

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΑΙ ΩΡΟΛΟΓΙΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Ρόδος
21 – 24
Μαΐου
2015

GILENYA (fingolimod) 0.5mg

Οφέλη στην **αλλαγή** αγωγής μετά από **υποτροπή**[1-11]

Οι ασθενείς υπό **Gilenya** έχουν περισσότερο από **6 φορές μεγαλύτερη** πιθανότητα να επιτύχουν **NEDA 4** σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[1] και **2 φορές μεγαλύτερη** πιθανότητα σε σύγκριση με την IFNβ-1a[2]

Δράση και στα **4 κριτήρια** αποτελεσματικότητας στη ΣΚΠ

- Προστασία της καθημερινότητας από τις **υποτροπές**.[3]
- Προστασία από το άγχος των **ευρημάτων στη MRI**.[4,5]
- Προστασία από τη **μείωση του εγκεφαλικού όγκου**.[6,7]
- Προστασία από την **απώλεια λειτουργικότητας**.[8]

✓ **Gilenya μακροχρόνια εμπειρία:**

- >114,000 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Gilenya παγκοσμίως, με >197,000 έτη ασθενών[9]
- δεδομένα ασφάλειας από 10 ετή εμπειρία[9]

✓ **Ένα χάπι άπαξ ημερησίως, πολύ καλή ανοχή**[10,11]

ΓΙΑ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑΤΡΕΞΤΕ ΣΤΙΣ ΕΠΟΜΕΝΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

References

1. De Stefano N, Sprenger T, Sormani MP, Havrdova E, Radue EW, Bergvall N, Piani Meier D, Tomic D and Kappos L. Poster presented at the 67th AAN Annual Meeting, April 2015, Washington, P3.246
2. Montalban X, Cohen, J, Barkhof F, Khatri B, Hartung H.P, Ritter S, Piani Meier D, Tomic D, Kappos L.Poster presented at the 67th AAN Annual Meeting, April 2015, Washington, P4.001
3. M. S. FreedmanTreatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon-β therapy. European Journal of Neurology 2014, 21: 377–387
4. Kappos L, Radue E, O'Connor P et al. for FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):387–401.
5. Radue E, O'Connor P, Polman C et al. Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2012;69(10):1259–1269.
6. Singer B. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2013;13(6):589–602.
7. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N et al. Clinical Relevance of Brain Volume Measures in Multiple Sclerosis. CNS Drugs 2014. Published online 22 January 2014.
8. L. Kappos, J. A Cohen, F. Barkhof, L. Cappiello. Poster presented at the 29th ECTRIMS, 2-5 October, 2013, Denmark.
9. Novartis Pharmaceuticals AG. Data on file.
10. Comi, G. Position and practical use of fingolimod in Europe. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2014;5:19–33.
11. ΠΧΠ.

GR150533-4574

Αγαπητοί συνάδελφοι και φίλοι

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο 9ο κατά σειρά θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας, που και φέτος διεξάγεται σε κοινή οργάνωση με τον Κλάδο Κινητικών Διαταραχών της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας. Ως φετινός προορισμός του Συμποσίου επιλέχθηκε το νησί της Ρόδου, το μεγαλύτερο νησί της Δωδεκανήσου και αγαπημένος προορισμός όχι μόνο για τους έλληνες αλλά για επισκέπτες από όλο τον κόσμο.

Η Ακαδημία Νευροεπιστημών χωρίς να αγνοεί την οικονομική και κοινωνική κρίση που διανύει ο τόπος μας, αλλά μένοντας πιστή στον θεμελιώδη στόχο της για ποιοτική συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, επιμένει στη διοργάνωση άρτιων επιστημονικών εκδηλώσεων.

Φέτος στη Ρόδο πέραν των νέων δεδομένων στις θεραπευτικές και διαγνωστικές εξελίξεις, εξειδικευμένοι συνάδελφοι από την Ελλάδα και το Εξωτερικό θα συζητήσουν και ελπίζουμε να απαντήσουν σε ερωτήματα και διλήμματα τα οποία αντιμετωπίζουν καθημερινά οι κλινικοί Νευρολόγοι στη διάγνωση και θεραπεία των Κινητικών Διαταραχών και της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.

Ελπίζουμε η θεματολογία και η οργάνωση του Συμποσίου να κριθεί ενδιαφέρουσα από τους συνέδρους και να διατηρηθεί η μαζική και ενεργός παρακολούθηση που επιτεύχθηκε στα προηγούμενα Συμπόσια, πράγμα που αποτελεί και την μόνη επιβεβαίωση της επιτυχίας μιάς επιστημονικής εκδήλωσης, αλλά και την καλύτερη διασφάλιση ότι θα εξακολουθήσει να διοργανώνεται και στο μέλλον.

Οι παρουσιάσεις του Συμποσίου θα είναι προσβάσιμες μέσω του ισοτόπου της Ακαδημίας στο www.academyofneurosciences.gr, και θα διανεμηθούν ταχυδρομικά σε ηλεκτρονική μορφή μετά το πέρας του Συμποσίου.

Αναμένουμε να σας καλωσορίσουμε στη Ρόδο.

Εκ μέρους των Οργανωτικών Επιτροπών,

Σπύρος Κονιτσιώτης

Βιβλιογραφικές Αναφορές:
* Edan G, Kappos L, Montalban X, et al:
Long term effect of early treatment with Betaferon beta 1 b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 8-year observational extension of the Phase 3 BENEFIT trial. Presented at: 5th Joint TRiennial Congress of the European and Americas Committees for the treatment and research in Multiple sclerosis; October 19-22,2011; Amsterdam, the Netherlands. Poster: p825.

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:
Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Γερμανία
Τοπικός αντιπρόσωπος του κατόχου αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:
Bayer Ελλάς ABEE, Σωροού 18-20, 151 25 Μαρούσι,
Τοπικός αντιπρόσωπος του κατόχου αδείας κυκλοφορίας στην Κύπρο: Novagem Ltd,
Τηλ.00357 22483858

Τμήμα Επιστημονικής Ενημέρωσης
Τηλ: +30 210 6187742, Fax: +30 210 6187522
Email: medinfo.gr.cy@bayer.com

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται στο εκθετήριο.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗΣ

ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

www.academyofneurosciences.gr

ΜΕ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Οργανωτική Επιτροπή
Ακαδημίας Νευροεπιστημών

- Σπυρίδων Κονιτσιώτης
- Παντελής Στάθης
- Γεώργιος Τάγαρης

Κλάδου Κινητικών Διαταραχών

- Σεβαστή Μποσταντζοπούλου
- Παντελής Στάθης
- Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Οργάνωση – Γραμματεία

Deltasky Congress & Tours
Εθνικής Αμύνης 39, 15669 Παπάγου
Τηλ. 210-6850550
e-mail: deltaskytrvl@yahoo.gr

Διευρύνοντας τα όρια της Επιστήμης

Κάθε τι που κάνουμε αρχίζει με μια απλή ερώτηση: «Πώς αυτό θα αλλάξει τις ζωές των ασθενών;»

Η δίψα μας για επιστημονική υπεροχή και το πάθος μας για ανάπτυξη νέων φαρμάκων είναι βαθιά ριζωμένα στο DNA μας. Δέσμευσή μας είναι να συμβάλλουμε στην αντιμετώπιση των ανικανοποίητων ιατρικών αναγκών που επηρεάζουν εκατοντάδες χιλιάδες ασθενείς σε ολόκληρο τον κόσμο.

Αυτή είναι η κινητήρια δύναμη με την οποία συνεχίζουμε καθημερινά και χωρίς διακοπή την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών και λύσεων στα θεραπευτικά πεδία που επικεντρωνόμαστε: διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και του ανοσοποιητικού.

www.ucb.com

Inspired by **patients.**
Driven by **science.**

Πέμπτη 21 Μαΐου 2015

12:00 – 19:00	Αφίξεις – Εγγραφές
18:00 – 18:30	Δεξίωση υποδοχής
18:30 – 18:45	Ρόδος: Το "Άνθος" της Δωδεκανήσου *Υ. Φάκλαρη*
18:45 – 19:15	Καλωσόρισμα - Εισαγωγή - Ανασκόπηση σημαντικών εξελίξεων στις Κινητικές Διαταραχές και την Π. Σ . *Σ. Κονιτσιώτης*
19:15 – 19:45	**Διάλεξη:** Αξιοπιστία τεκμηρίων από την κλινική έρευνα στο πεδίο της νευρολογίας *Ε. Ντζάνη*
19:45 – 20:15	**Εναρκτήρια Ομιλία :** Εγκέφαλος και Συνείδηση *Ε. Καφετζόπουλος*
20:30	**Δείπνο στο DOME του RODOS PALACE**

ΗΜΕΡΙΔΑ ΚΛΑΔΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Παρασκευή 22 Μαΐου 2015

1η Συνεδρία

Προεδρείο : **Α. Λεονάδρος – Κ. Σπανάκη**

09:30 – 10:00 Διαταραχές βάδισης στον παρκινσονισμό.
Freezing of Gait : Μια παθοφυσιολογική προσέγγιση.
Α. Λεονάρδος

10:00 – 10:30 Η δυσαυτονομία στις κινητικές διαταραχές.
Διερεύνηση, διαγνωστική αξία, αντιμετώπιση.
Κ. Σπανάκη

10:30 – 11:00 Is Parkinson's disease a gastrointestinal disease?
H. Reichmann

11:00 – 11:30 Διάλειμμα καφέ.

2η Συνεδρία

Προεδρείο : **Σ. Κονιτσιώτης – Π. Στάθης**

11:30 – 12:00 Επεμβατικές τεχνικές: Νωρίς ή αργά;
Γ. Τάγαρης

12:00 – 13:30 **Meet the Expert Panel:**
Συχνοί προβληματισμοί σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον

1. Μπορεί ο Παρκινσονικός να οδηγεί ; Μπορεί ο Παρκινσονικός να κολυμπά;
   Ζ. Κατσαρού

2. Ο ασθενής μου εμφανίζει ψύχωση. Τι θέση έχουν τα αντιψυχωσικά στην αντιμετώπισή της;
   Σ. Κονιτσιώτης

3. Βοηθάει η φυσικοθεραπεία στη νόσο Πάρκινσον;
   Σ. Μποσταντζοπούλου

4. Ο ασθενής μου χάνει βάρος μπορεί να φταίει η νόσος Πάρκινσον;
   Κ. Σπανάκη

5. Τι είναι το σύνδρομο απόσυρσης του αγωνιστή ντοπαμίνης (DAWS);
Α. Λεονάρδος

6. Ποιό είναι το κλινικό ισοδύναμο της προχωρημένης νόσου του Πάρκινσον;
Λ. Στεφανής

7. Ο ασθενής μου έχει συνδρομο απορρύθμισης ή διαταραχής ελέγχου των παρορμήσεων.
θα βελτιωθεί αν υποβληθεί σε επεμβατική θεραπεία;
Γ. Τάγαρης

8. Μπορεί οι κινητικές διακυμάνσεις του ασθενούς μου να οφείλονται σε διαταραχές του πεπτικού (δυσαπορρόφηση); Τι πρέπει να κάνουμε;
Τι είναι το SIBO;
Π. Στάθης

13:30 Ελαφρύ γεύμα. Μεσημβρινή διακοπή.

Απογευματινές συνεδρίες

3η Συνεδρία

Προεδρείο : **Σ. Μποσταντζοπούλου – Λ. Στεφανής**

18:00–18:30 Νόσος Wilson.
Ζ. Κατσαρού

18:30-19:00 Νόσος Gaucher και Πάρκινσον.
Σ. Μποσταντζοπούλου

19:00-19:30 Συνουκλεινοπάθειες: Ο ρόλος των λυσοσωμάτων.
Θεραπευτικές προοπτικές.
Λ. Στεφανής

4η Συνεδρία

Προεδρείο : **Ζ. Κατσαρού**

20:00-20:30 **Invited Speaker: A. Antonini**
Advanced Parkinson's Disease .

20:30–21:30 **Debate: Θεραπεία νόσου Πάρκινσον**
Έναρξη αγωγής με λεβοντόπα. *Π. Στάθης*
Έναρξη αγωγής με αγωνιστή. *Σ. Κονιτσιώτης*

Λεωφόρος Κηφισίας 41-45 (Κτίριο Β), 151 23 Μαρούσι, Αθήνα, www.merck.gr • www.merckserono.gr, Τηλ: 210 6165100

Merck Serono

Η Merck Serono είναι ένας κλάδος της Merck

MERCK

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται σε παρακάτω σελίδες του εντύπου

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Σάββατο 23 Μαΐου 2015

1η Συνεδρία

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος – Μ. Αναγνωστούλη**

09:30 – 10:00 Η βιοτεχνολογία και η θεραπευτική χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων στην Π.Σ .
Ι. Ηλιόπουλος

10:00 – 10:30 Nocebo: Η άγνωστη διαρροή στη θεραπευτική μας.
Δ. Δ. Μητσικώστας

10:30 – 11:00 Μαθήματα από την ανοσοπαθολογία της Π.Σ.
Σημαδεύουμε το σωστό στόχο;
Δ. Παπαδόπουλος

11:00 – 11:30 Διάλειμμα καφέ.

2η Συνεδρία

Προεδρείο: **Σ. Κονιτσιώτης- Δ.Δ. Μητσικώστας**

11:30 – 12:00 Η Ανοσογενετική στην διάγνωση και θεραπεία τηςΠ.Σ .
Νεώτερα δεδομένα.
Μ. Αναγνωστούλη

12:00-12:30 Φουμαρικός Διμεθυλεστέρας:
Ανασκόπηση του κλινικού προγράμματος.
Β. Μαστοροδήμος

Συμπόσιο: **Σημασία της έγκαιρης κλιμάκωσης στην πορεία της Π.Σ**

Προεδρείο: **Κ. Καραγεωργίου**

12:30 – 13:00 Ο ρόλος των εστιακών και διάχυτων βλαβών στην διαχείριση της Π.Σ. Η σημασία του NEDA4 .
Δ.Δ. Μητσικώστας

Στους ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση[1]

Το Aubagio είναι η νέα θεραπεία που προσφέρει

Αποτελεσματικότητα
Αποδεδειγμένη σε ένα εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικών μελετών [1-3]

Ασφάλεια
Καλά προσδιορισμένο και προβλέψιμο προφίλ ασφάλειας και ανοχής[1,3]

Ευκολία
Λαμβάνεται από το στόμα, ένα δισκίο μια φορά την ημέρα ανεξαρτήτως της λήψης φαγητού[1]

ΝΕΟ

Once-daily
AUBAGIO®
(teriflunomide) 14mg tablets

Περιλαμβάνεται στη θετική λίστα συνταγογράφησης

1. Aubagio Περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος. 2. O'Connor P et al. N Engl J Med 2011;365:1293-303;. 3. Confavreux C, et al. Lancet Neurol 2014. Published OnlineJanuary 23. 2014 http://dx.doi.org/10.1016/ S1474-4422(13)70308-9 4. O'Connor et al. Neurology 2006;66:894-900

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται σε παρακάτω σελίδες του εντύπου

Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα,
Τηλ.: 210-9001830/888, Fax 210-9944062
www.genzyme.com
©2013 Genzyme Corporation, a Sanofi company. All rights reserved. GR.TER.15.01.01

genzyme
A SANOFI COMPANY

13:00 – 13:30 Early treatment and escalation benefits for M.S patients on fingolimod - Clinical and Real life Data .
A. Lysandropoulos

13:30 Μεσημβρινή Διακοπή

Απογευματινές συνεδρίες

17:30 – 18:00 **Meet the expert**

Escalation Therapy & First Efficacy Switch
S. Schippling

3η Συνεδρία

Προεδρείο: **Α. Παπαδημητρίου- Κ. Καραγεωργίου**

18:00 – 18:30 NMO και MS: Ίδια ή διαφορετικής νόσος;
Ε. Δαρδιώτης

18:30 – 19:00 Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας των θεραπειών στη Π.Σ: Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης.
Σ. Κονιτσιώτης

Συμπόσιο: **Εκτίμηση κινδύνου και επιλογή θεραπείας στην Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση**

19:00-19:20 Προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου για έναρξη και αλλαγή θεραπείας στην Πολλαπλή Σκλήρυνση.
Β. Κωσταδήμα

19:20 – 19:40 Θεραπευτική αντιμετώπιση 1ης γραμμής.
Κριτήρια επιλογής θεραπείας .
Χ. Μπαλτογιάννης

19.40-20.00 Συζήτηση

20:00 – 20:30 **Invited Speaker: A. Gass**
MRI in the diagnosis and therapy guidance in MS

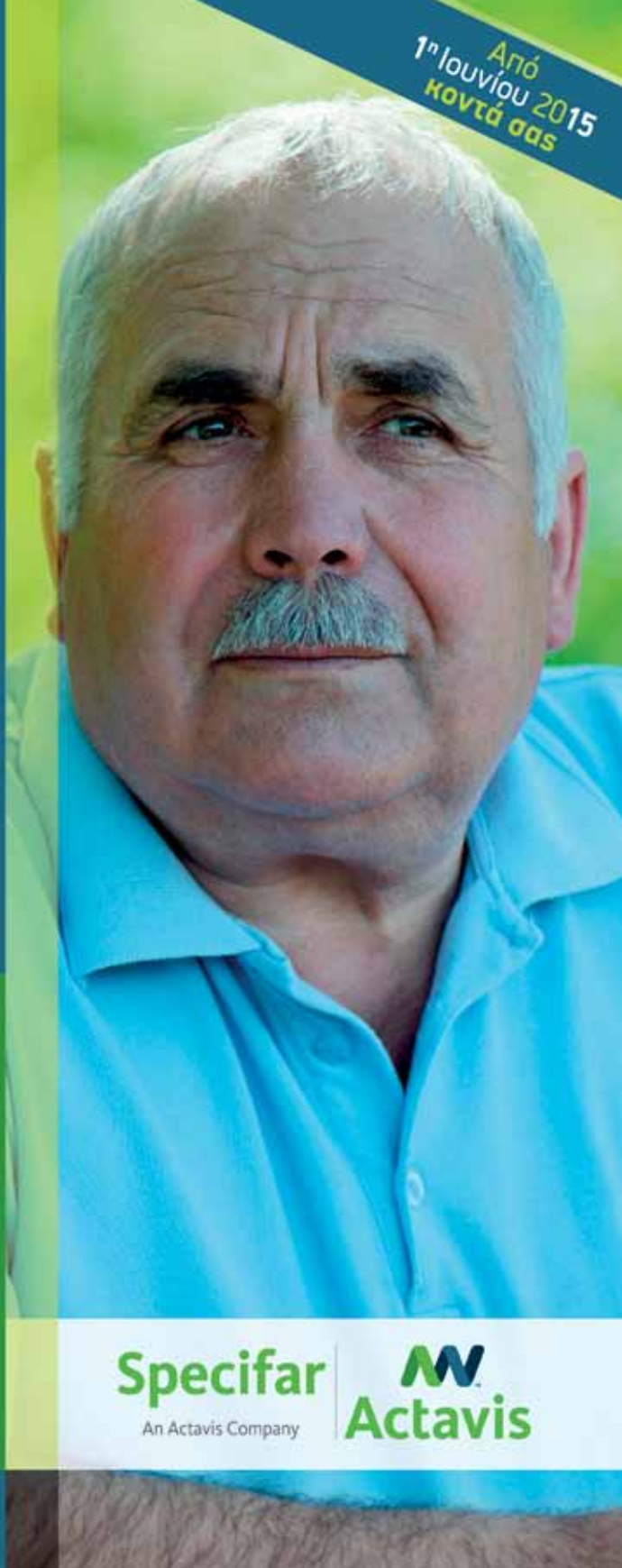
20:30 **Αναχώρηση λεωφορείων για το δείπνο.**

Από
1η Ιουνίου 2015
κοντά σας

Nemdatine®
Memantine

Εργαζόμαστε
για τον Γεράσιμο

*προσφέροντας ποιοτικές, οικονομικές και προσιτές θεραπευτικές λύσεις για τη νόσο **Alzheimer***



Specifar
An Actavis Company

Actavis

Hands on Workshops

Προεδρείο : **Γ. Τάγαρης - Σ. Κονιτσιώτης**

10:00 – 11:00 Θεραπευτική αντιμετώπιση της δυστονίας με χρήση τοξίνης αλλαντίασης.
Γ. Τάγαρης

11:00 – 12:00 Τοξίνη αλλαντίασης στην χρόνια ημικρανία. Πρακτική εφαρμογή.
Σ. Κονιτσιώτης

Αναχωρήσεις σύμφωνα με το αναρτημένο στη Γραμματεία πρόγραμμα πτήσεων.

Ομιλητές - Προεδρεία

Antonini Angelo	Professor of Neurology and Director of Parkinson's disease and Movement Disorders Unit, IRCCS Hospital, San Camillo Venice, Italy.
Gass Achim	Professor of Neuroimaging, University Hospital Mannheim, Germany.
Lysandropoulos Andreas	Head of the Neuroimmunology Unit, University Hospital of Brussels, Belgium.
Reichmann Heinz	Professor and Chair of Neurology Dept., Dean of Medical Faculty, Technische Universität, Dresden, Germany.
Schippling Sven	Deputy Clinical Head, Department of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Research, Department of Neurology, University Hospital Zürich, Switzerland.
Αναγνωστούλη Μαρία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων & Υπεύθυνη Εργαστηρίου Ανοσογενετικής, Α΄ Παν/μιακή Νευρολογική Κλινική, Νοσ/μείο Αιγινήτειο, Αθήνα
Δαρδιώτης Ευθύμιος	Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Ηλιόπουλος Ιωάννης	Καθηγητής Νευρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
Καραγεωργίου Κλημεντίνη	Νευρολόγος, Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Κατσαρού Ζωή	Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Νοσ/μείο, Θεσσαλονίκη

Καφετζόπουλος Ευάγγελος	Νευρολόγος - Ψυχίατρος, Πρόεδρος ΟΚΑΝΑ
Κονιτσιώτης Σπυρίδων	Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
Κωσταδήμα Βασιλική	Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική Παν/κού Νοσ/μείου Ιωαννίνων
Λεονάρδος Αθανάσιος	Νευρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Β' Νευρολογικής Κλινικής Παν/μίου Αθηνών, Νοσ/μείο Αττικό, Αθήνα
Μαστοροδήμος Βασίλειος	Νευρολόγος, Επιμελητής Α' Νευρολογικής Κλινικής, Παν/κο Γεν. Νοσ/μείο Ηρακλείου
Μητσικώστας Δ. Δήμος	Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Ναυτικό Νοσ/μείο, Αθήνα
Μπαλτογιάννης Χρήστος	Νευρολόγος-Επιληπτολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Νευρολογικού τμήματος, Νοσ/μείο ΙΑΣΩ General, Αθήνα
Μποσταντζοπούλου Σεβαστή	Καθηγήτρια Νευρολογίας, Διευθύντρια Γ' Νευρολογικής, Κλινικής Α.Π.Θ. Νοσ/μείου "Γ. Παπανικολάου", Θεσ/νίκη
Ντζάνη Ευαγγελία	Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής-Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Center for Evidence-Based Medicine, School of Public Health, Brown University, USA
Παπαδημητρίου Αλέξανδρος	Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας
Παπαδόπουλος Δημήτριος	Νευρολόγος - Νευροανοσολόγος, υπεύθυνος ιατρείου Π.Σ, Ιατρικό Αθηνών Π. Φαλήρου

Σπανάκη Κλειώ	Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Στάθης Παντελής	Νευρολόγος, Συντονιστής - Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Νοσ/μείου Mediterraneo, Αθήνα
Στεφανής Λεωνίδας	Καθηγητής Νευρολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Ιατρική Σχολή, Β' Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο,Διευθυντής Εργαστηρίου Νευροεκφυλιστικών Νόσων,Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ακαδημία Αθηνών
Τάγαρης Γεώργιος	Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική ΓΝΑ "Γ. Γεννηματάς", Αθήνα
Φάκλαρη Υπατία	Αρχαιολόγος, Υπουργείο Πολιτισμού

Μεγάλοι χορηγοί

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

GENESIS pharma

genzyme A SANOFI COMPANY

abbvie

ucb

TEVA Neuroscience

Χορηγοί

Merck Serono Living science, transforming lives

BAYER Bayer

NEXUS MEDICALS S.A.

GE Healthcare

Specifar An Actavis Company | Actavis

ELPEN

Tecfidera
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Tecfidera 120 mg, 240 mg γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg, 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο. Πράσινο και άσπρο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «86-12 120 mg». Πράσινο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «86-12 240 mg». **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλειπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινα υπο τη επιβλεψη ιατρου 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 προτεινομένη μείωση της δόσης στα 120 mg δυο φορες την ημερα ενδεχεται να μειωσει την εμφανιση ανεπιθυμητων αντιδρασεων κατα τη γαστρεντερικη ανεκτικοτητα συνεπειες ανοσοκαταστολης. Ενταξη 1 μηνας, δο πρεπει να ξεκινησει η συνιστωμενη δοση των 240 mg δυο φορες την ημερα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρότητα ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες συνδρόμες, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). Αθλοκινήτου Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περισσότερη ενδεικτική ασθενών κλειστές 35 ετών ανω, ενω δεν συμπεριλαμβανονταν ατομικες ασθενων ηλικιας 65 ετων και ανω. Δεν υπαρχουν αρκετα αυτοι ενισχυμενοι δεδομενα ωστε να μπορεσει ενα τετοιο ατομο ασθενειας. Με βαση τον τροπο δρασης της δραστικης ουσιας, δεν υπαρχουν θεωρητικοι λογοι για αυξημενο αποτελεσμα ανεπιθυμητων της δοσης σε ηλικιωμενους. Ηπατικη και νεφρικη δυσλειτουργια Το Tecfidera δεν εχει μελετηθεί σε ασθενεις με ηπατικη η νεφρικη δυσλειτουργια. Με βαση τις μελετες κινικης φαρμακολογιας, δεν αναμενεται προσαρμογη της δοσης. Αναστολη προσωρινη κατα τη θεραπεια ασθενων με σοβαρη νεφρικη η ηπατικη δυσλειτουργια (βλ. παραγραφο 4.4). Παιδιατρικος πληθυσμος Η ασφαλεια και η αποτελεσματικοτητα του Tecfidera σε παιδια και εφηβους ηλικιας 10 ετων με 18 ετων δεν εχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπαρχουν διαθεσιμα δεδομενα. Δεν υπαρχει σχετικη χρηση του Tecfidera σε παιδια ηλικιας κατω των 10 ετων στην πολλαπλη σκληρυνση. Τροπος χορηγησης Για χρηση από του στοματος. Το καψακιο θ τα περιεχομενα του δεν θα πρεπει να θραυσματοποιουν, να διαιρεθεί, να διαλυθεί, να αναμιχθεί η να χορηγηθεί καταλληλων μορφοποιων αναφορικα με εναρξεις. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησια στη δραστικη ουσια η σε καποια από τα εκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Εξετασεις αιματος γαστρεντερικες εξετασεις Το Tecfidera ενδεχεται να μειωσει τον αριθμο των λευκοκυτταρων (βλ. παραγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν εχει μελετηθεί σε ασθενεις με προαναφερομενες καλοηθεις ασθενειες λευκοκυτταρων και απαιτεται προσεκτικη κατα τη θεραπεια ενων των ασθενων. Πριν από την εναρξη της θεραπειας με Tecfidera, θα πρεπει να γινει διαβασμα με πρόσφατη γενικη εξεταση αιματος (δηλαδη ενδεξ ή μηνιαιο). Συνιστεται επισης αξιολογηση με γενικη εξεταση αιματος μετα από 6 μηνες θεραπειας και κατοπιν καθε 6 μηνες 12 μηνες, καθως και οπως ενδεικνυται κλινικα. Εαν παρατηρηθεί αλληλες στις νεφρικες και ηπατικες εργαστηριακες εξετασεις σε κλινικες δοκιμες με ασθενεις οι οποιοι ελαβαν θεραπεια με Tecfidera (βλ. παραγραφο 4.8). Οι κλινικες επιπτωσεις αυτων των αλλαγων δεν ειναι γνωστες. Συνιστεται αξιολογηση της νεφρικης λειτουργιας (π.χ. κρεατινινη, αζωτο ουρεας αιματος 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. Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. συνεπως απαιτεται προσεκτικη κατα τη θεραπεια αυτων των ασθενων. Εμφάνιση Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσιάσαν σοβαρή ερυθρότητα. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσιάσαν ερυθρότητα, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.563 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρή συμπτωματικη ερυθρότητα, και οποία ήταν πιθανόν ανιδρότες υπερευαισθησίας ή συφιλοκαταστάσεις αντιδρασεις. Αυτά τα συμβαίνουν δεν ήταν αποκλειστικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συστηματικοί κορτικοειδείς κορτικοειδείς και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση ενεπιπ με το ενδεχόμενο ευφάνειας σοβαρών αντιδράσεων ερυθρότητας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). Λοιμώξεις Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (40% έναντι 39%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Ανάπτυξη. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με σοβαρές λευκοκυτταρίαν <0,8x10^9/L ή <0,5x10^9/L. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για τη πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος ορίζων λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στα ένα έτος, με αποκλειόμενη σταθεροποίηση (βλ. παραγράφο 4.8). Οι μέσοι ορίζων λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Στιν κάποιες ασθενείς εκδηλώθηκε σοβαρή λοίμωξη. Θα πρέπει να εξετασεί το ενδεχόμενο ανασταλής κορτικης θεραπειας με Tecfidera και θα πρεπει να αποφασισθεί/ληφθεί το ορθο και οι κινδυνοι πριν από την επανεναρξη της θεραπειας. Οι ασθενεις που λαμβανουν Tecfidera θα πρεπει να καθοδηγουνται να αναφερουν τα συμπτωματα των λοιμωξεων στο γιατρο. Οι ασθενεις με σοβαρες λοιμωξεις δεν θα πρεπει να ξεκινουν θεραπεια με Tecfidera μεχρι την υποχωρηση επεισοδιου. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντικαταστατικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπως απαιτεται προσεκτικη κατα τον ταυτοχρονη χορηγηση. Σε κλινικές μελέτες για τη πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υπορροπών με βρεγνιζολόνη κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σοβαρή αύξηση των λοιμώξεων. Δεν έχει μελετηθεί η ειδικότερος 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 ζωντανά 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, αυτός ο δυνατός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το σώμα λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παρενεργών του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται ταχεως από καταλύσεις πρωτεϊνες μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναμενόμενων δυνατοί κλινικά κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από τη νίτρο μελέτες ανασταλής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπροτεΐνη η από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρου (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιήσεις φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδεικτική ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιραμέρη. Βιοκμπόκινικά κλινικά για δοκιμές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μπόρεσαν το φαρμακοκινητικό προϊόν του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η νέφρηση 325 mg ή ισοδύναμου ασπιρινόλιθικού οξέος καθυστέρησε κατά περίπου 1ω και αύξησε κατά περίπου 30% τη συνολική έκθεση σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα (βασικό μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) στα πλαίσια μελέτης δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρου σε ανθρώπινο πλάσμα. Δεν υπάρχει κίνδυνος αλληλεπίδρασης με τα φάρμακα μέσω αναστολής ή επαγωγής του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναμενόμενων κλινικά σοβαρές αλληλεπιδράσεις με τα φάρμακα μέσω αναστολής ή επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπροτεΐνη η από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρου (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιήσεις φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδεικτική ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιραμέρη. Βιοκμπόκινικά κλινικά για δοκιμές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μπόρεσαν το φαρμακοκινητικό προϊόν του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η νέφρηση 325 mg ή ισοδύναμου ασπιρινόλιθικού οξέος καθυστέρησε κατά περίπου 1ω και αύξησε κατά περίπου 30% τη συνολική έκθεση σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρο (βασικό μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) στα πλαίσια μελέτης δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρου σε ανθρώπινο πλάσμα. Δεν υπάρχει κίνδυνος αλληλεπίδρασης με τα φάρμακα μέσω αναστολής ή επαγωγής του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναμενόμενων κλινικά σοβαρές αλληλεπιδράσεις με τα φάρμακα μέσω αναστολής ή επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπροτεΐνη η από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρου (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιήσεις φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδεικτική ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιραμέρη. Βιοκμπόκινικά κλινικά για δοκιμές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μπόρεσαν το φαρμακοκινητικό προϊόν του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η νέφρηση 325 mg ή ισοδύναμου ασπιρινόλιθικού οξέος καθυστέρησε κατά περίπου 30 λεπτά

GILENYA (fingolimod)

MS treatment transformed

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ 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 οποιεσδήποτε υπόπτες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** GILENYA 0.5 mg σκληρό καψάκια **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε σκληρό καψάκι περιέχει 0.5 mg φινγολιμόδης ίων υδροκλωριούχοι. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Σκληρό καψάκι Καψάκι των 1.6 mm με ανοικτό κίτρινο αδιαφανές κέλυφος και λευκό αδιαφανές σώμα· αποτύπωση με μαύρο μελάνι, «FTY0.5 mg» στο κέλυφος και δύο οκτωκοείδεις λωρίδες αποτυπωμένες στο σώμα με κίτρινο μελάνι. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Gilenya ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε υψηλής ενεργότητας υποομαδίσουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) για τις ακόλουθες ομάδες ενηλίκων ασθενών: • Ασθενείς με υψηλής ενεργότητας νόσο παρά τη θεραπεία με τουλάχιστον μία τροποποιητική της νόσου θεραπεία ήγα εξαιρέτεις και πληροφορίες αναφορικά με τις περιόδους έκπλυσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να προσδιοριστούν ως εκείνοι που δεν ανταποκρίθηκαν σε ένναν πλήρη και επαρκή κύκλο ζωντάνιας τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας) τουλάχιστον μίας τροποποιητικής της νόσου θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να είχαν τουλάχιστον 1 υποτροπή εντός του προηγούμενου έτους ενώ ήταν υπό θεραπεία, και οι οποίοι παρουσιάζουν τουλάχιστον 9 υπέρπυκνες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή τουλάχιστον 1 Gd προσλαμβάνουσα βλάβη. Ένας «μη ανταποκρινόμενος ασθενής» μπορεί επίσης να προσδιοριστεί ως ασθενής με σταθερή ή αυξημένη συνχνότητα υποτροπών ή με συνεχιζόμενες σοβαρές υποτροπές, σε σύγκριση με το προηγούμενο έτος. ή • Ασθενείς με τακέως 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 επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από κατάλληλο ειδικό γιατρό με εμπειρία στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση του Gilenya είναι ένα καψάκιο των 0.5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος ανεξάρτητα από τις γευματα. 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 τη προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα (βλ. παράγραφο 4.4). Ειδικοί πληθυσμοί 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 πιλοτικές 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, ενιστάται απαιτείται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Παιδιατρικοί ασθενείς Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνιστάρκονια σκοκαρώδη διαβήτη. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Σε αυτους τους ασθενείς πρέπει να γίνονται τακτικοί οφθαλμολογικοί έλεγχοι για να διαγνωσκεται το οίδημα της ωχράς κηλίδας. Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gilenya σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν σκόρο τεκμηριωθεί. Το παρόντο διαθέσιμο δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **4.3 Αντενδείξεις** Γνωστό σύνδρομο ανοοσανεπάρκειας. Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκοιρικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων που είναι ανοσοκατεσταλμένοι από προηγηθείσες θεραπείες). Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα, φυματίωση). Γνωστές ενεργές κακοήθειες, εξαιρουμένων των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C). Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Βραδυκαρδυμία Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αναβοφωή (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 εμένει κατά τις επόμενες ημέρες, μαλακάει συνήθως πτώτερη, και συνήθως υποχωρεί τις επόμενες εβδομάδες. Με συνέχιση της χορήγησης, ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στο αρχικό επίπεδο μέσα σε ένα μήνα. Ωστόσο, μεμονωμένοι ασθενείς παθανόν να μην επιστρέψουν στον αρχικό καρδιακό ρυθμό έως το τέλος του πρώτου μήνα. Οι αναμμάλίες στην αγωγιμότητα ήταν, κατά κανόνα, παροδικές και ασυμπτωματικές. Συνήθως δεν απαιτούταν θεραπεία και απέδρασαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες υπό θεραπεία. Εάν χρειαστεί, η επαγώγιση από τη φινγκολιμόδη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να υποστηριφεί 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 βραδυκαρδίας με μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Συνιστάται παρακολούθηση με συνεχές ΗΚΓ (προγραμματισμένο χρόνου) κατά τη διάρκεια αυτού του διάρου. Σε περίπτωση που εμφανισθεί συμπτώμα σχετιζόμενο με την μετα-βιοολογική βραδυαρρυθμία, πρέπει να ξεκινά κατάλληλος κλινικός χειρισμός και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειαστεί φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της πρώτης δόσης, πρέπει να διασφαλίζεται ολονύκτια 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 καμηλότερος 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 αυξήθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός. Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm, ή το ΗΚΓ εμφανίζει νοσοκαθιδίνια κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή διάστημα QTc ≥500 msec, πρέπει να δικεκηγείται παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση), και μέχρι έσου υποχώρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιοδήποτε σταγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση). Λόγω του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του ρυθμού, το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, Mobitz τύπου II ή υψηλότερο, με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή με φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή υποτροπιάζοντων συγκοπτικών επεισοδίων, ή σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc>470msec (γυναίκες) ή >450msec (άνδρες)). Επειδή η εμφάνιση σημαντικής βραδυκαρδίας πιθανόν να μη γίνει ανεκτή από ασθενείς με γνωστή ιστορική καρδιοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης και της στηθάγκης), αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό καρδιακής ανακοπής, μη ελεγχόμενη υπέρταση ή σοβαρή υπνική 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 ολονύκτια από την έναρξη της θεραπείας (βλ επίσης παράγραφο 4.5). Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξης Ia και τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετισεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία. Εφόσον η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδηγεί σε επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού, το Gilenya δεν πρέπει να κοηγείται ταυτοχρόνως με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Η εμπειρία με το Gilenya είναι περιορισμένη σε ασθενείς στους οποίους συγκορηγείται αγωγή με β-αναστολείς, ανοστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή φιαμποδόνη) ή με άλλες δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. διγοξίνη, αντικολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη). Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας με Gilenya σχετίζεται με επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 Βραδυαρρυθμίες), η ταυτόχρονη κορήγηση αυτών των δραστικών ουσιών κατά την έναρξη του Gilenya μπορεί να σχετισθεί με σοβαρή βραδυκαρδία 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 φαρμακευτικά 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 ολονύκτια (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην καλποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να επανεμφανισθούν κατά την επανέναρξη της θεραπείας με Gilenya ανάλογα με το διάφορα της διακοπής και του 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 διξδοβική 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 QTcI, με το ανώτατο όριο του 90% CI κ13.0 ms. Δεν υπάρχει συσχέτιση δόσης ή έκθεσης-ανταπόκρισης στη φινγκολιμόδη και στην παράταση του QTcI. Δεν υπάρχει σταθερή ένδειξη αυξημένης επίπτωσης σημαντικά παθολογικών τιμών του QTcI, 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 κλινικές μελέτες δεν συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για παράταση του διαστήματος QTc. Φαρμακευτικά προϊόντα το οποίο 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 Κύριο φαρμακοδυναμική δράση του Gilenya είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% της αρχικής τους τιμής. Αυτό οφείλεται στην συνστρέψιμη παρακράτηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς του λεμφικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά την διακοπή της προηγούμενης θεραπείας) γενική εξέταση αίματος. Συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδικά γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τον 3 μήνα και στη συνέχεια τουλάχιστον ετησίως, και σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοίμωξης. Εάν επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x10⁹/L, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία έως την αποκαρφοή, διότι στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φινγκολιμόδη διακόπτεστο σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων <0,2x10⁹/L. Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδοχή της. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ανοσία τους έναντι της ανεμοπληγής πριν από τη θεραπεία με Gilenya. Συνιστάται οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοπληγής επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ή χωρίς τεκμηριωμένο πλήρους σκάμματος εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμοπληγής να υπόκεινται σε έλεγχο αντισωμάτων έναντι του ιού ανεμοπληγής-ζωστήρα (VZV) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Για τους VZV αρνητικούς ασθενείς συνιστάται πλήρες σκάμα εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμοπληγής 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 εξασφαλίζεται η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού. Οι επιδράσεις του Gilenya στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο 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. Προαιρετική 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. Η απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να διαρκεί έως και δύο μήνες και επομένως πρέπει να συνεχίζεται η επιγρύπνηση 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 ωχράς κηλίδας Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς διαταρακές 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 εκτίμηση στους 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν οπτικές διαταρακές οποιοδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας. Ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό ραγοειδίτιδας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επανεκτιμώνται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία. Η συνέχεια του Gilenya σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται διακοπή του Gilenya εάν ένας ασθενής αναπτύξει οίδημα ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για το αν η θεραπεία με Gilenya πρέπει να ξαναρχίσει ή όχι μετά την υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη τα ενδεχόμενα οφέλη και κινδύνους για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Ηπατική λειτουργία Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, κυρίως τρανσαμινάσες της 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 διακόπτεστο εάν η αύξηση ήταν μεγαλύτερη από 5πλάσια του ULN. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών, γεγονός που υποδηλώνει ατιολογική συσχέτιση με τη φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας σε και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού επανήλθαν στις φυσιολογικές τιμές εντός περίπου 2 μηνών μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια (Child-Pugh κατηγορία C) και δεν πρέπει να κορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). Εξαιτίας των ανασκαστικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με ενεργό ιογενή ηπατίτιδα μέχρι την υποχώρησή της. Πρόσφατες (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις ανιπέλων τρανσαμινασών και

χολερυθρίνης πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, οι ηπατικές τρανσαμινάσες πρέπει να ελέγχονται κατά τους Μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα. Εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες αυξηθούν άνω του 5πλάσιου του ULN, πρέπει να αρχίσει συνιστάται ελεγχος, ο οποίος θα συμπεριλαμβάνει μετρήσεις χολερυθρίνης ορού και αλκαλικής φωσφατάσης (ALP). Σε επαναλητική επιβεβαίωση των ηπατικών τρανσαμινασών άνω του 5πλάσιου του ULN, η θεραπεία με Gilenya πρέπει να διακόπτεται και να ξαναρχίζει μόνο με την επανοφορά των ηπατικών τρανσαμινασών στα φυσιολογικά επίπεδα. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κάνωση, ανορεξία, ή ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα, πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα και πρέπει να διακόπτεται το Gilenya εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική δυσλειτουργία (για παράδειγμα επίπεδο τρανσαμινασών υψηλότερα από 5πλάσια του ULN και/ή αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού). Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν διαπιστωθεί ή έχει κάποια άλλη αιτία ηπατικής δυσλειτουργίας και από το αν το οφέλη για τον ασθενή από την επανέναρξη της θεραπείας υπερτερούν του κινδύνου επανεμφάνισης ηπατικής δυσλειτουργίας. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν Gilenya, η χορήγηση του Gilenya πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου. Επίδραση στους αιματολογικούς ελέγχους Δεδομένου ότι η φιγκολιμόδη 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. Εργαστηριακεί έλεγχοι που περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων σπανίων μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων. Επίδραση στην αρτηριακή πίεση Στις προεγκριτικές κλινικές δοκιμές σπανιαλίστικε 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 σκλήρυνση κατά πλάκας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φιγκολιμόδη 0,5 mg παρουσίασαν 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 επέμενε με τη συνέχεια της θεραπείας. Στη διετή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 6,5% των ασθενών σε φιγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη θεραπεία με Gilenya. Επιδράσεις στο αναπνευστικό Ελάσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV_1) 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 ίνωση 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 περιελάμβανον αιφνίδια έναρξη σοβαρής κεφαλαλγίας, ναυτία, έμετο, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διαταραχές της όρασης και σπασμούς. Το συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχαιμικό εγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες νευρολογικές συνέπειες. Σε ηιθανολογούμενο 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, φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή αλεμτουζουμάμπη σε Gilenya). Κατά την μετάβαση των ασθενών από άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία σε Gilenya, πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας προκειμένου να αποφεύγονται 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 διασφαλίζεται ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (π.χ. κυτταροτοξικό). Το Gilenya μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά την διακοπή της ντεπεφρένης ή της οξείκής γλατιαμέρης. Για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης θα πρέπει να είναι ικανή για την επανοφορά του αιμοδιαγράμματος σε φυσιολογικά επίπεδο πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, 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 κάθαρση της τεριφλουνομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από αρκετούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται μια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής όπως αυτή ορίζεται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της τεριφλουνομίδης ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης θα πρέπει να είναι μικρότερη από 3.5 μήνες. Αποπεία προσοχή ως προς τις πιθανές ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις κατά την μετάβαση των ασθενών από ναταλιζουμάμπη ή τεριφλουνομίδη σε Gilenya. Η αλεμτουζουμάμπη σακεί ισχυρές και παρατεταμένες ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Επειδή η πραγματική διάρκεια των δράσεων αυτών είναι άγνωστη, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Gilenya μετά την αλεμτουζουμάμπη εκτός εάν το οφέλη μιας τέτοιας θεραπείας υπερέχουν σαφώς των κινδύνων για τον κάθε ασθενή. Η απόφαση να χορηγηθεί παρατεταμένη ταυτόχρονη θεραπεία με κορικοστεροειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση. Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP4SO Ο συνδυασμός της φιγκολιμόδης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP4SO θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερικό δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Διακοπή της θεραπείας Εάν ληφθεί απόφαση διακοπής της θεραπείας με Gilenya, χρειάζεται διάστημα έκπλυσης 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία, με βάση τον χρόνο ημίσειας ζωής, για την κάθαρση της φιγκολιμόδης 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 φιγκολιμόδη. 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 αλληλεπιδράσεις** Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δεν πρέπει να συγχορηγούνται 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 ναταλιζουμάμπη ή η μιτοξαντρόνη, σε Gilenya (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας η ταυτόχρονη θεραπεία των υποτροπών με βραχεία χορήγηση κορτικοστεροειδών δε συσχετίστηκε με αυξημένη συνιστάται 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). Δραστικές ουσίες που προκαλούν βραδυκαρδία Η φιγκολιμόδη έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με στενολόλη και διλτιαζζη. Όταν η φιγκολιμόδη συγχορηγήθηκε με στενολόλη σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε πρόσθετη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15% στην έναρξη της θεραπείας με φιγκολιμόδη, μια επίδραση που δεν παρατηρείται με την διλτιαζζη. Η θεραπεία με Gilenya δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν β-ανασταλείς, ή άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες δυνατόν να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό, όπως αντιαρρυθμικά τάξεως Ia και III, ανασταλείς διαύλων ασβεστίου (όπως ιβαμπροδίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζζη), διγοξίνη, αντικολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη, λόγω των πιθανών συνεργικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας συνών 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 δραστικών ουσιών στη φιγκολιμόδη Η φιγκολιμόδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP4F2. Άλλο ένζυμο όπως το CYP3A4 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μεταβολισμό της, ιδιαίτερα σε περίπτωση ισχυρής επαγωγής του CYP3A4. Ισχυροί ανασταλείς των πρωτεϊνών μεταφοράς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη διάθεση της φιγκολιμόδης. Η συγχορήγηση φιγκολιμόδης με κετοκοναζόλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,7 φορές της έκθεσης στη φιγκολιμόδη και στη φωσφορική φιγκολιμόδη (AUC) με ανασταλή του CYP4F2. Συνιστάται προσοχή με τις δραστικές ουσίες που δυνατόν να αναστέλλουν το CYP3A4 (ανασταλείς πρωτεάσης, αζόλες αντιμυκητιασικά, κάποιες μακρολίδες όπως η κλαριθρομυκίνη ή η τελιθρομυκίνη). Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης 600 mg δύο φορές ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση και μιας εφάπαξ δόσεως φιγκολιμόδης 2 mg μείωσε την AUC της φιγκολιμόδης και του μεταβολίτη της κατά 40% περίπου. Άλλοι ισχυροί επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, π.χ. η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, η εφαβιρένζη και το υπερικό, μπορεί να μειώσουν την AUC της φιγκολιμόδης και του μεταβολίτη της τουλάχιστον στον ίδιο βαθμό. Επειδή αυτό θα μπορούσε δυνατικά να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα, η συγχορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερικό δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της φιγκολιμόδης σε άλλες δραστικές ουσίες Η φιγκολιμόδη είναι ασθενιο να αλληλεπιδρά με δραστικές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από τα ένζυμα του CYP450 ή από υποστρώματα των κύριων πρωτεϊνών μεταφοράς. Η συγχορήγηση φιγκολιμόδης με κυκλοσπορίνη δεν επέφερε οποιοδήποτε μεταβολή στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη ή στην έκθεση στη φιγκολιμόδη. Επομένως, η φιγκολιμόδη δεν αναμένεται να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4. Η συγχορήγηση φιγκολιμόδης με από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) δεν επέφερε καμία μεταβολή στην έκθεση στο από του στόματος αντισυλληπτικά. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φιγκολιμόδης 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 ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με Gilenya. Δεδομένου ότι κρατίζονται περίπου δύο μήνες για να αποβληθεί η φιγκολιμόδη 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 συνεκίζεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Εγκυμοσύνη Πριν την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης. Ενόσω βρίσκονται 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

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών					
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	• Γρίπη • Παραρρινοκολπίτιδα	• Ερπητικές λοιμώξεις • Βρογχίτιδα • Τριχοφυτία ποικιλόχρους	• Πνευμονία		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		• Λεμφοπενία • Λευκοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					• Υπερευαισθησία • Εξάνθημα
Ψυχιατρικές διαταραχές		• Κατάθλιψη	• Καταθλιπτική διάθεση		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	• Κεφαλαλγία	• Ζάλη • Ημικρανία		Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)	
Οφθαλμικές διαταραχές		• Θαμπή όραση	• Οίδημα της ωχράς κηλίδας		
Καρδιακές διαταραχές		• Βραδυκαρδία • Καλπακκαλιακός αποκλεισμός			
Αγγειακές διαταραχές		• Υπέραση			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	• Βήχας	• Δύσπνοια			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	• Διάρροια				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		• Έκζεμα • Αλωπεκία • Κνησμός			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	• Οσφυαλγία				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		• Εξασθένιση			
Παρακλινικές εξετάσεις		• Αυξημένο ηπατικό ένζυμο (αυξημένες ALT, γ-γλουταμυλική τρανσφεράση, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση)	• Αυξημένο τριγλυκερίδια αίματος • Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων		

* Δεν αναφέρθηκε στις Μελέτες FREEDOMS, FREEDOMS II και TRANSFORMS. Η κατηγορία συχνότητας βασίστηκε σε εκαζόμενη έκθεση στην φιγκολιμόδη 10.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες.

τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα συμπεριλαμβανομένης της απώλειας του εμβρύου και ανωμαλιών οργάνων, κυρίως μονήρη αρτηριακό κορμό και έλλειψμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, ο υποδοκέας που επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη (υποδοκέας τυπ 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης) 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 από 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 θηλαζόντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν Gilenya, δεν πρέπει να θηλάζουν. Γονιμότητα Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειωμένης γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Το Gilenya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εντούτοις, κατά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya ενδέχεται να εμφανισθεί περιστασιακά 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** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Ο πληθυσμός ασφάλειας του Gilenya προέρχεται από δύο κλινικές μελέτες Φάσης III ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και μία κλινική μελέτη Φάσης III ελεγχόμενη με δροστικό φάρμακο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση 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 σκλήρυνση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη (εικονικό φάρμακο: 355). Στα συγκεντρωτικά 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 συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα ≥10%) με Gilenya 0,5 mg ήταν γρίπη, παραρρινοκολπίτιδα, κεφαλαλγία, διάρροια, οσφυαλγία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και βήχας. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με το Gilenya 0,5 mg που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας, ήταν αυξήσεις στις 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) παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν με χρήση της παρακάτω συνθήκης: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), άνω 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 τα διαθέσιμα δεδομένα). Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών *Λοιμώξεις* Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση 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 λάμβανον Gilenya. Ορισμένες περιπτώσεις γενικευμένης ερπητικής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί ακόμη και στη δόση των 0,5 mg. *Οίδημα στη ωχράς κηλίδας* Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάστηκε οίδημα στη 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 πλειονότατα των περιπτώσεων παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 3-4 μήνες της θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίαζαν θαμπή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώσθηκαν σε συνήθη οφθαλμολογική εξέταση. Το οίδημα στη ωχράς κηλίδας γενικώς βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή του Gilenya. Ο κίνδυνος επαναφάνσεως μετά από επανέκθεση δεν έχει αξιολογηθεί. Η συχνότητα του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αυξάνεται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και ιστορικό ραγοειδίτιδας (17% με ιστορικό ραγοειδίτιδας έναντι 0,6% χωρίς ιστορικό ραγοειδίτιδας). Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη, μία νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες μεταφάσεως νεφρού, στις οποίες συμπεριλήφθησαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η θεραπεία με φινγκολιμόδη 2,5 mg και 5 mg οδήγησε σε 2πλάσια αύξηση της συχνότητας του οιδήματος της ωχράς κηλίδας. *Βραδυαρρυθμία* Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με καθυστέρησης της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση 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 μέγιστος καρδιακός ρυθμός επανήλθε στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 1 μήνα συνεχιζόμενης θεραπείας. Η βραδυκαρδία ήταν γενικώς ασυμπτωματική αλλά ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της υπότασης, ζάλης, κόπωσης ή/και αισθήματος παλμών, τα οποία επίδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1). Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, διαπιστώθηκε πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (παρέταση 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 ιντερφερόνη β-1a 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 εξάμηνης περιόδου παρακολούθησης μετά την πρώτη δόση του Gilenya. Οι ασθενείς ανέρχασαν αυτόματα. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας που παρατηρήθηκαν τόσο στα πλαίσια κλινικών μελετών όσο και μετά την κυκλοφορία ήταν κατά κανόνα παροδικές, ασυμπτωματικές και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Παρόλ' αυτά, περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση, ένας ασθενής σε Gilenya 0,5 mg έλαβε ισοπρεναλίνη για ασυμπτωματικό δείτερου βαθμού Mobitz I καλποκοιλιακό αποκλεισμό. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μεμονωμένα συμβάντα άφιμης έναρξης, συμπεριλαμβανομένης παροδικής ασυστολίας και ανεξήγητου θανάτου, παρατηρήθηκαν εντός 24 ωρών από την πρώτη δόση. Οι περιπτώσεις αυτές περιπλέκονταν από συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και/ή προϋπάρχουσα νόσο. Η συσχέτιση τέτοιων συμβάντων με το Gilenya δεν είναι βέβαιη. *Αρτηριακή πίεση* Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση 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 συνέχεια της θεραπείας. Υπέρεση 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 υπέρεσης μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας και την πρώτη ημέρα της θεραπείας σε 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 σκλήρυνση κατά πλάκας υπό Gilenya. Σε κλινικές μελέτες το 8,0% και το 1,8% των ασθενών που έλαβαν Gilenya 0,5 mg παρουσίασαν συμπτωματική αύξηση των επιπέδων της ALT στον ορό ≥3x ULN (ανώτατο φυσιολογικό όριο) και ≥5x ULN, αντίστοιχα. Υπηρφανή των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών παρουσιάστηκε κατά την επανέναρξη της αγωγής σε ορισμένους ασθενείς, γεγονός που υποστηρίζει τη συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ενά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Το επίπεδο 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 νευρικού συστήματος* Σε κλινικές μελέτες, σπάνια συμβάματα από το νευρικό σύστημα παρουσιάστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg ή 5,0 mg), τα οποία περιελάμβανον ισκαιμικά και αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άτυπες νευρολογικές διαταραχές, όπως εκβλήσεις προσαρμοζόμενες σε οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM). *Αγγειακές διαταραχές* Σπάνιες περιπτώσεις περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου εμφανίσθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg). *Αναπνευστικό σύστημα* Ήσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV_1) 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 FEV_1 από την αρχική τιμή ήταν 2,7% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 1,2% για το εικονικό φάρμακο, μια διαφορά που εξαλείφθηκε 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, συμπεριλαμβανομένης και μίας περίπτωσης Epstein-Barr (EBV) θετικού λεμφώματος από Β-κύτταρα με μορφία έκβασης. Η επίπτωση των περιφερικών λεμφώματος (από Β-κύτταρα και από Τ-κύτταρα) ήταν υψηλότερη στις κλινικές μελέτες από αυτήν που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό. *Αιμοφαγοκυτταραρά σύνδρομο* Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (HPS) με μορφία έκβασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσία λοίμωξης. Το HPS αποτελεί μια σπάνια πάθηση η οποία έχει περιγραφεί επί εδάφους λοιμώξεων, ανοσοκατασταλής και ποικίλων αυτοανάσων νοσημάτων. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση όλεως κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. **4.9 Υπερδοσολογία** Εφάπαξ δόσεις έως και 80πλάσιες της συνιστώμενης δόσης (0,5 mg) ήταν καλά ανεκτές σε υγιείς εθελοντές. Στα 40 mg, 5 από τα 6 άτομα ανέφεραν ήπιο αίσθημα σύσφιγξης του θώρακα ή δυσφορία που ήταν κλινικά συμβατό με μικρή ανοιξιατικάσεται των αεραγωγών. Η φινγκολιμόδη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία κατά την έναρξη της θεραπείας. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού συνήθως αρκεζει 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 μαρμινομένες 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 παρακολουθηθούν οι ασθενείς με συνεχές (προγυστικού 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 δευτέρου 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 καλποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιοδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης και της ολονύκτιας παρακολούθησης. Ούτε η αμοδιάλυση ούτε η πλασμαφόρεση οδηγούν σε απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA27 Μηχανισμός δράσης Η φινγκολιμόδη είναι τροποποιητής των υποδοχέων του 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης. Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται από την κινάση της σφιγγοσίνης στο δροστικό μεταβολίτη φωσφορική φινγκολιμόδη. Η φωσφορική φινγκολιμόδη προσδένεται σε μικρές νανογραμμομοριακές συγκεντρώσεις στον υποδοχέα 1 της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P) που βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να συνδεθεί στον S1P υποδοχέα 1 που βρίσκεται στο νευρικό κύτταρο στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής των υποδοχέων S1P στα λεμφοκύτταρα, η φωσφορική φινγκολιμόδη ανασταλλεί την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφοδένες, προκαλώντας ανακατανομή μάλλον, παρά μείωση, των λεμφοκυττάρων. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι αυτή η ανακατανομή μειώνει τη διήθηση των παθογόνων λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των προ-φλεγμονιωδών 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 αλληλεπιδρασής 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 κύτταρων/μικρόλιτρο ή περίπου το 30% της αρχικής τους τιμής. Το δεκαοκτώ τοις εκατό των ασθενών εμφάνισε ελάχιστο αριθμό κάτω από 200 κύτταρα/μικρόλιτρο τουλάχιστον μία φορά. Οι χαμηλοί αριθμοί λεμφοκυττάρων διατηρούνται με συνεχιζόμενη καθημερινή αγωγή. Η πλειονότατα 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 ανίκανων στον φανότυπο των Δραστικών Κυττάρων Μνήμης, και είναι κύτταρα σημαντικά για την περιφερική ανοσοεπιτήρηση. 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, επιτυγκάνονται 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. Το μονοκύτταρο δεν επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Η φινγκολιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και επιβράδυνση 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 αναταραχεί με παρεντερικές δόσεις αρρενίνης ή ισοπρεναλίνης. Η ισοπνεφριν σαλμετερόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασκεί μέτριο θετική χρονοτρόπο δράση. Με την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη υπάρχει αύξηση των πρόκυμων κολπικών συστολών, αλλά δεν υπάρχει αυξημένο ποσοστό κολπικής μαρμαρυγής/καλπικό πτερυγισμού ή κολπικών αρρυθμιών ή έκτακτων κολπικών συστολών. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη δε συσχετίζεται με μείωση της καρδιακής παροχής. Η ανταπόκριση της καρδιάς στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης 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 σημαντικώς αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών όπως αυτή υπολογίζεται με τον FEV_1 και την συανόπτεια μέγιστης εκπνεόμενης ροής (FEF) 25-75. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις φινγκολιμόδης ≥5 mg (10πλάσια της συνιστώμενης δόσης) συσχετίζονται με δοσοεξαρώμενη αύξηση στα ανιστάσεων των αεραγωγών. Θεραπεία με φινγκολιμόδη με πολλαπλές δόσεις 0,5, 1,25 ή 5 mg δε συσχετίζεται με διαταραχή της αξιογίνωσης ή του αποκορεσμού οξυγόνου με άσκηση ή με αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε μεθακολίνη. Άτομα υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσιάζουν φυσιολογική βρογχοδιαστολική ανταπόκριση σε εισπνεύμενους β-αγωνιστές. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια Η αποτελεσματικότητα του Gilenya έχει καταδειχθεί σε δύο μελέτες που αξιολογήσαν άπαξ ημερησίως δόσεις της φινγκολιμόδης 0,5 mg και 1,25 mg σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS). Και στις δύο μελέτες περιελήφθησαν ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ≥2 υποτροπές τα 2 προηγούμενα έτη ή ≥1 υποτροπή το προηγούμενο έτος. Η Βαθμολογία στην Κλίμακα Εκτεταμένης Αναπηρίας (EDSS) κυμαινόταν 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 τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III σε 1.272 ασθενείς (n=425 σε 0,5 mg, 429 σε 1,25 mg, 418 σε εικονικό φάρμακο). Οι διάμεσες τιμές για το χαρακτηριστικό 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

Πίνακας 1: Μελέτη D2301 (FREEDOMS): Κύρια αποτελέσματα		
	Φινγολιμόδη 0.5mg	Εικονικό φάρμακο
Κλινικά καταστατικά σημεία		
Ετήσιο συντελεστής υποτροπών (πρωτεύον καταστατικό σημείο)	0.18**	0.40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	70%**	46%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο εξέλιξη της αναπηρίας† Ανάλογος κινδυνος (95% CI)	17% 0.70 (0.52, 0.94)*	24%
Καταλοιπικά σημεία MRI		
Διάμετρος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγαλυμένων κτηνών T2 στοιχ 24 μηνών	0.0 (2.5)**	5.0 (9.8)
Διάμετρος (μέσος) αριθμός επιπλέον νέων ή Gd στοιχ των Μήνα 24	0.0 (0.2)**	0.0 (1.1)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	-0.1 (-0.8)**	-1.0 (-1.3)

† Εξελίξη της αναπηρίας ορίζεται ως αύξηση κατά 1 μονάδα η περισσότερες στο EDSS κατά 1 μονάδα η στοιχεία επιβεβαιωμένα 3 μήνες αργότερα
** p<0.001, *p<0.05 σημαντικά με το εικονικό φάρμακο
Όλες οι ανάλυσεις των κλινικών καταλοιπικών σημείων πάνω με πρόθεση θεραπείας. Οι ανάλυσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσεις σπάνιας δεδομένων.

ανταποδίνοντα καταλοιπικά σημεία. Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη FREEDOMS, διάρκειας 24 μηνών, είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2301E1), τυφλοποιημένης δόσης και το λάβουν φινγολιμόδη. Συνολικά εκλήθεν 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 σκόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 24 και 36, η ετήσια συνιστώσα υποτροπών (ARR) για τους ασθενείς σε 0.5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στο 0.5 mg ήταν 0.17 (0.21 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από το εικονικό φάρμακο σε φινγολιμόδη 0.5 mg ήταν 0.22 (0.42 στη βασική

Πίνακας 2: Μελέτη D2301 (FREEDOMS 2): Κύρια αποτελέσματα		
	Φινγολιμόδη 0.5 mg	Εικονικό φάρμακο
Κλινικά καταστατικά σημεία		
Ετήσιο συντελεστής υποτροπών (πρωτεύον καταστατικό σημείο)	0.21**	0.40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	71.5%**	52.7%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο εξέλιξη της Αναπηρίας † Ανάλογος κινδυνος (95% CI)	25% 0.83 (0.61, 1.12)	29%
Καταλοιπικά σημεία MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγαλυμένων κτηνών T2 στοιχ 24 μηνών	0.0 (2.3)**	4.0 (8.9)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός επιπλέον νέων ή Gd στοιχ Μήνα 24	0.0 (0.4)**	0.0 (1.2)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	-0.71 (-0.86)**	-1.02 (-1.28)

† Εξελίξη της αναπηρίας ορίζεται ως αύξηση κατά 1 μονάδα η περισσότερες στο EDSS κατά 1 μονάδα η στοιχεία επιβεβαιωμένα 3 μήνες αργότερα
** p<0.001 σημαντικά με το εικονικό φάρμακο
Όλες οι ανάλυσεις των κλινικών καταλοιπικών σημείων πάνω με πρόθεση θεραπείας. Οι ανάλυσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσεις σπάνιας δεδομένων.

μελέτη). Συγκρίσεις αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μια εποχιακή μελέτη της φινγολιμόδης, διάρκειας 2 ετών, τυχαιοποιημένη, διπλή 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. Η μελέτη D2302 (TRANSFORMS) ήταν μια 1-ετής τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δοσοπικό φάρμακο ενεργοφόρνη β-1a) μελέτη Φάσης III σε 1.280 ασθενείς (n=429 σε 0.5 mg, 420 σε 1.25 mg, 431 σε ενεργοφόρνη βήτα-1a, 30 μg 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

Πίνακας 3: Μελέτη D2302 (TRANSFORMS): Κύρια αποτελέσματα		
	Φινγολιμόδη 0.5mg	Ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg
Κλινικά καταστατικά σημεία		
Ετήσιο συντελεστής υποτροπών (πρωτεύον καταστατικό σημείο)	0.16**	0.33
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 12 μήνες	83%**	71%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο εξέλιξη της αναπηρίας† Ανάλογος κινδυνος (95% CI)	6% 0.71 (0.42, 1.21)	8%
Καταλοιπικά σημεία MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγαλυμένων T2 κτηνών στοιχ 12 μηνών	0.0 (1.7)*	1.0 (2.6)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός κτηνών επιπλέον νέων ή Gd στοιχ 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)

† Εξελίξη της αναπηρίας ορίζεται ως αύξηση κατά 1 μονάδα η περισσότερες στο EDSS η στοιχεία επιβεβαιωμένα 3 μήνες αργότερα.
* p<0.01, ** p<0.001, σημαντικά με την ενεργοφόρνη βήτα-1a
Όλες οι ανάλυσεις των κλινικών καταλοιπικών σημείων πάνω με πρόθεση θεραπείας. Οι ανάλυσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσεις σπάνιας δεδομένων.

στις δόσεις των 0.5 mg και 1.25 mg στα καταλοιπικά σημεία της μελέτης. Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη TRANSFORMS, διάρκειας 12 μηνών, είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2302E1), τυφλοποιημένης δόσης και να λάβουν φινγολιμόδη. Συνολικά εκλήθεν 1.030 ασθενείς, κατόπιν 3 από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία, (n=356 συνέχισαν με 0.5 mg, 330 συνέχισαν με 1.25 mg, 167 μετέβησαν από ενεργοφόρνη βήτα-1a σε 0.5 mg και 174 από ενεργοφόρνη βήτα-1a σε 1.25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 24), 882 ασθενείς (86%) συμμετείχαν σκόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 12 και 24, η ARR για τους ασθενείς σε φινγολιμόδη 0.5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στο 0.5 mg ήταν 0.20 (0.19 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από ενεργοφόρνη βήτα-1a σε φινγολιμόδη 0.5 mg ήταν 0.33 (0.48 στη βασική μελέτη). Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των Μελετών D2301 και D2302 έδειξαν σταθερή και στατιστικά σημαντική μείωση της ετήσιας συνιστώσας υποτροπών σε σχέση με τη συγκριτικά φάρμακα σε υποομάδες που ορίστηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, την προηγούμενη θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκες, τη δραστηριότητα της νόσου η τα επίπεδα αναπηρίας στην έναρξη της μελέτης. Περαιτέρω αναλύσεις των δεδομένων των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν σταθερά θεραπευτικά αποτελέσματα στις υποομάδες ασθενών με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκες. 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 πλάκες (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική κρίση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Δεδομένα φαρμακοκινητικής αποκτήθηκαν από υγιείς εθελοντές, από ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και από ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκες. Ο φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης υπεύθυνος για την αποτελεσματικότητα είναι η φωσφορική φινγολιμόδη. Απορρόφηση Η απορρόφηση της φινγολιμόδης είναι βραδεία (t_{max} 12-16 ώρες) και εκτεταμένη (>85%). Η φανόμενη απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι 93% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 79-111%). Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο αίμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 μήνες μετά από ημερήσιας χορήγηση και το επίπεδο σταθερής κατάστασης είναι περίπου 10 φορές υψηλότερο σε σχέση με την αρχική δόση. Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει τη C_{max} ή την έκθεση (AUC) στη φινγολιμόδη. Η C_{max} της φωσφορικής φινγολιμόδης παρουσιάζει μικρή αύξηση κατά 34% αλλά η έκθεση (AUC) παρέμενε αμετάβλητη. Επομένως, το Gilenya μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τη γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2). Κατανομή Η φινγολιμόδη κατανέμεται σε μεγάλο βαθμό στο ερυθρό αιμοσφαίριο, με το κλάσμα στο αιμοσφαίριο να είναι 86%. Η φωσφορική φινγολιμόδη παρουσιάζει μικρότερη πρόσληψη από τα αιμοσφαίρια της τάξης του <17%. Η φινγολιμόδη και η φωσφορική φινγολιμόδη συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες (>99%). Η φινγολιμόδη κατανέμεται εκτεταμένα σε σωματικούς ιστούς με όγκο κατανομής περίπου 1.200±260 λίτρα. Μία μελέτη σε τέσσερα υγιή άτομα, τα οποία έλαβαν μία εφάπαξ ενδοαμβίβη δόση ραδιοσημασμένου ανάλογου της φινγολιμόδης, απέδειξε ότι η φινγολιμόδη διεισδύει στον εγκέφαλο. Σε μία μελέτη σε 13 άρρενες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκες, οι οποίοι έλαβαν Gilenya 0.5 mg/ημέρα, η μέση ποσότητα φινγολιμόδης (και φωσφορικής φινγολιμόδης) στο σπέρμα της εκσπερμάτισης, σε σταθερή κατάσταση, όταν περίπου 10.000 φορές κατωτέρων από τον από του στόματος κορηγηθείσα δόση (0.5 mg). Βιομετασχηματισμός Η φινγολιμόδη μετασχηματίζεται στον άνθρωπο με αναστάρεψη στερεοεκλεκτική φωσφορυλίωση στο φαρμακολογικά δραστικό (S)-εναντιομερές της φωσφορικής φινγολιμόδης. Η φινγολιμόδη αποβάλλεται με οξειδωτικά βιομετασχηματισμού καταλυόμενο κυρίως μέσω του CYP4F2 και πιθανώς άλλων κυτοχρώμων και με επακόλουθη αποδόμηση ομοιόζυμα με εκείνη των λιπαρών οξέων σε αδρανείς μεταβολίτες. Παρατηρήθηκε ετήσια σταθερά φαρμακολογικά αδρανών μη πολλών κεραμιδίων αναλόγων της φινγολιμόδης. Το κύριο ένζυμο που συμμετείχε στο μεταβολισμό της φινγολιμόδης έχει εν μέρει ταυτοποιηθεί και πιθανόν να είναι είτε το CYP3A4. Μετά από εφάπαξ από του στόματος κορήγηση [^{14}C] φινγολιμόδης, το μείζον εκτιθέμενο με τη φινγολιμόδη συστατικό στο αίμα, όπως συνάγεται από τη συμβολή τους στην AUC έως 34 ημέρες μετά τη δόση των ολικών ραδιοσημασμένων συστατικών, είναι η ίδια η φινγολιμόδη (23%), η φωσφορική φινγολιμόδη (10%) και αδρανείς μεταβολίτες (μεταβολίτες M3 καρβοξυλικού οξέος (8%), κεραμιδίου μεταβολίτες M29 (9%) και κεραμιδίου μεταβολίτες M30 (7%)). Αποβολή Η κάθαρση της φινγολιμόδης στο αίμα είναι 6.3±2.3 l/h και ο μέσος φανόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) είναι 6-9 ημέρες. Το επίπεδο φινγολιμόδης και φωσφορικής φινγολιμόδης στο αίμα μειώνονται παράλληλα στην τελική φάση, γεγονός που οδηγεί σε παρόμοιους χρόνους ημίσειας ζωής και για τις δύο. Μετά από κορήγηση από του στόματος, περίπου το 81% της δόσης αποβάλλεται βραδέως στα ούρα ως αδρανείς μεταβολίτες. Η φινγολιμόδη και η φωσφορική φινγολιμόδη δεν αποβάλλονται αναλλοίωτες στα ούρα, αλλά τα μείζονα συστατικά βρίσκονται στα κόπρανα, σε ποσότητες που αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο από 2.5% της δόσης η κοβεμά. Μετά από 34 ημέρες, η ανάκτηση της κορηγούμενης δόσης είναι 89%. Γραμμικότητα Οι συγκεντρώσεις της φινγολιμόδης και της φωσφορικής φινγολιμόδης αυξάνονται με εμφανώς ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από παλλαπλές από ημερησίας δόσεις 0.5 mg ή 1.25 mg. Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών Η φαρμακοκινητική της φινγολιμόδης και της φωσφορικής φινγολιμόδης δεν διαφέρουν σε άνδρες και γυναίκες, σε ασθενείς διαφορετικής εθνικής προέλευσης, ή σε ασθενείς με ήπια είως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε έτοιμα με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A, B, και C), δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη C_{max} της φινγολιμόδης, όμως η έκθεση στη φινγολιμόδη (AUC) αυξήθηκε αντίστοιχα κατά 12%, 44%, και 103%. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C), η C_{max} της φωσφορικής φινγολιμόδης μειώθηκε κατά 22% και η AUC δεν μεταβλήθηκε σουσιαστικά. Η φαρμακοκινητική της φωσφορικής φινγολιμόδης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ο φανόμενος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της φινγολιμόδης παραμένει αμετάβλητος σε έτοιμα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, όμως παρατείνεται κατά περίπου 50% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η φινγολιμόδη δεν πρέπει να κορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 4.3). Η φινγολιμόδη 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 Gilenya πρέπει να κορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.2). Παιδιατρικός πληθυσμός Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από μια μελέτη μεταφόρτωσης νεφρού στην οποία συμπεριλήφθησαν 7 παιδιά ηλικίας άνω των 11 ετών (μελέτη FTY720A0115). Η σύγκριση αυτών των δεδομένων με εκείνα υγιών ενηλίκων εθελοντών είναι περιορισμένης σημασίας και δεν μπορούν να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα σχετικά με τις ιδιότητες της φαρμακοκινητικής της φινγολιμόδης σε παιδιά. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας της φινγολιμόδης εκτιμήθηκε σε ποντικούς, σπουρούλες, σκύλους και πιθήκους. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το λεμφικό σύστημα (λεμφοπενία και λεμφική ατροφία), οι εντόμενες (ανθεμίνες βάρος, υπερτροφία λείων μυών στην βρογχοκυψελιδική συμβολή) και η καρδιά (αρνητική χρονοτρόπος επίδραση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, περιαγγειακές μεταβολές και ενφιαλωμένες ίνες μυοκαρδίου) σε αρκετά είδη, τα αμφοτέρα αγγεία (αγγειοπάθειά σε σπουρούλες μόνο σε δόσεις 0.15 mg/kg και υψηλότερες, σε 2-ετή μελέτη, δόσεις που αντιπροσωπεύουν περίπου 4πλάσιο περιθώριο με βάση το συστηματικό έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0.5 mg. Δεν παρατηρήθηκαν σταματία καρκινογένεσης σε 2-ετή μελέτη σε σπουρούλες σε από του στόματος δόσεις φινγολιμόδης 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 δπλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0.5 mg. Η φινγολιμόδη δεν ήταν ούτε μεταβλαβογόνος ούτε προκάλεσε κατάρρηση χρωμοσωμάτων σε μελέτες σε ζώα. Η φινγολιμόδη δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό/την κινητικότητα του σπέρματος ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς σπουρούλες έως την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε (10 mg/kg), η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 150πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0.5 mg. Η φινγολιμόδη ήταν τερατογόνος στον σπουρούλο όταν κορηγήθηκε σε δόσεις 0,1 mg/kg ή υψηλότερες. Στις συνιστάμενες εμβρυϊκές σπλαγχνικές διαφορώσεις συμπεριλαμβάνονταν ο μονήρης αρτηριακός κορμός και το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η τερατογόνος δράση σε κουνέλια δεν κατέσταη δυνατόν να αξιολογηθεί πλήρως, όμως παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα με δόσεις 1.5 mg/kg και υψηλότερες, και μείωση των βιωσίμων εμβρύων κοβών σπίστη και καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύων με 5 mg/kg. Σε σπουρούλες, η επίδραση νεογνών γενιάς F1 μειώθηκε στην πρώιμη 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 φινγολιμόδη. Η φινγολιμόδη απεκριθήκε στο γάλα των από θεραπεία ζώων κατά τη γαλουχία. Η φινγολιμόδη και οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακουντιό φραγμό σε έγκυα κουνέλια. Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου Δεν αναμένεται κίνδυνος για το περιβάλλον λόγω της χρήσης του Gilenya από ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκες. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 κατάλογος εκδόχων** Πυρήνας κορφάκου: Μαγνήσιο στεατικό, Μαννιτόλη Περιβλήμα του κορφάκου: Σίδηρος οξείδιο κίτρινο (Ε172), Διοξείδιο του τιτανίου (Ε171), Ζελατίνη Μελάνη εκτύπωσης: Κόμμι λάκκας (Ε904), Αιθυδιαμείνη αλκοόλη, Ισοπροπυλική αλκοόλη, Βουτυλική αλκοόλη, Προπυλενογλυκόλη, Κεκαθαρμένο ύδωρ, Αμμωνία ενυκτής διάλυμα, Καλίου υδροξείδιο, Σίδηρου υδροξείδιο μαύρο (Ε172), Σίδηρου υδροξείδιο κίτρινο (Ε172), Διοξείδιο του τιτανίου (Ε171), Διμεθικόνη **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 2 χρόνια **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Συσκευασίες κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7, 28 ή 98 σκληρά καψάκια ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια. Συσκευασίες διάρτησης κυψέλης μονάδας δόσης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7x1 σκληρά καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EU/1/11/677/001-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ 17.03.2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 02.03.2015

Λεπτομερή πληροφορικά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικά προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu

11. ΤΙΜΗ: Νοσοκομειακή: 1.405,02 €, Λιανική: 1.562,67 €. Καλύπτεται από όλα τα Ασφαλιστικά Ταμεία.

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»

LEMTRADA®
alemtuzumab 12 mg

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
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 οποιεσδήποτε 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 ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμτουζουμάμης σε 1,2 ml (10 mg/ml). Η αλεμτουζουμάμη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA σε ενώσιμα κύτταρα κυπελλοειδούς (Παθήματος Κινέζικου Κουκουτσί) χάσης σε θρεπτικό υλικό. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. εξωτερικοφαιρικό πρανή διάλυμα. Δοκιμές έχουμε έως εκβαρύς 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 αρίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η ονομή με LEMTRADA πρέπει να έχουν και να επιβλέπεται από νευρολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΠΣ. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα οι ενδεικνυόμενα ιατρικά και οι εξοπλισμός που απαιτούνται για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πιο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα των αυτοάνοσων παθήσεων και λοιμώξεων. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας 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 ενημερωνονται για τους κινδύνους του LEMTRADA (βλ. επίσης φυλλο οδηγιών χρήσης). Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση του LEMTRADA είναι 12 mg/ημέρα, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε 2 συνεδρίες.
• Πρώτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα για 5 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 60 mg). • Δεύτερη συνεδρία: 12 mg/ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), τουλάχιστον 12 μήνες μετά την πρώτη συνεδρία. Δόσεις που έχουν παραληφθεί 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 του ασθενούς από την έναρξη της έγχυσης μέχρι και 48 μήνες μετα την τελευταία έγχυση (βλ. παραγραφο 4.4). Προεξοφλεσεις Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προθεραπεία με κορτικοστεροειδή ημέρες πριν από τη χορήγηση του LEMTRADA σε καθεμία από τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική ονομή με 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης για τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας με LEMTRADA. Επιπλέον, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικής λήψης αντιισταμινικών και/ή αντιπυρετικών πριν τη χορήγηση του LEMTRADA. Πρέπει να χορηγείται σε άλλους τους ασθενείς από τον σπάσμτος προφυλακτική ονομή κατά της λοιμώξης από έρπητα ιόσιο να ξεκινά από την πρώτη ημέρα κάθε συνεδρίας και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τον ονομή με LEMTRADA (βλ. επίσης την ενότητα «Λοιμώξεις» στην παραγραφο 4.4). Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σε ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δια φορές την ημέρα η ακυκλοβίρη ονομή. Οι κλινικές μελέτες δεν περιέλαβαν ασθενείς ανω των 55 ετων. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν ο ηλικιωμένος αυτός εκπαιρνόμενο διφορετικά απ' ότι οι νεότεροι ασθενείς. Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία Το LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Πρόσταγμα παλαιμιών Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε παιδιά με ΠΣ ηλικίας 0 έως 18 ετων δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αλεμτουζουμάμης σε παιδιά πλικίας από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετων για τη θεραπευτική ονομή της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης Το LEMTRADA πρέπει να εφαρμόζει πριν την έγχυση. Το εφαρμοζο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 4 ωρων. Για οδηγίες σχετικά με τον αραίωση που φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Λοιμώξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Το LEMTRADA δεν ενδείκνυται για ασθενείς με μη ενεργο νόσο η οι οποιοι δεν είναι σταθεροποιημένοι με την πρόγνωση θεραπεια. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικα με LEMTRADA πρεπει να δοτεται το Φυλλο Οδηγων Χρησης, η Καρτα Προειδοποιησης Ασθενους και ο Οδηγος Ασθενους. Πριν την εγχυση, οι ασθενεις πρεπει να ενημερωνονται για τους κινδυνους και τα οφελη, καθως και για την ανάγκη δίσημερινης του σε παρακολουθηση για 48 μηνες μετα την τελευταια εγχυση του LEMTRADA. Αυτοανοσια Η ονομη ενδεχεται να οδηγησει στη δημιουργια αυτοαντισωματων και να αυξησει τον κινδυνο αυτοανοσων παθησεων, οπως η αυτοανοση θρομβοπενικη πορφυρα (ITP), οι θυρεοειδικες διαταραχες η, σπανια, κοσκιωδες νεφροπαθειες (π.χ., νόσος κατά της βασικής μεμβράνης του σπειραματίου). Ανιχνεύτε πρωτεγη σε ασθενείς με τροποποιημενες αυτοανοσες παθησεις εκτος της ITP, παρατι τα διαθεσιμα δεδομενα δειχνουν ότι δεν υπαρχει επιδεινωση των προκυπτουσων αυτεοανων παθησεων μετα τη θεραπεια με αλεμτουζουμαμη. Αυτοανοση θρομβοπενικη πορφυρα (ITP) Σοβαρα αιμορραγικα ITP εχουν παρατηρηθει στα 1% περιπου των ασθενων που αντιμετωπιστηκαν με θεραπευτικες δοσεις LEMTRADA. Εχει παρατηρηθει ονομη δοκιμη σε ασθενεις με ΠΣ, ενας ασθενης ανεπτυξε ITP πιο παρειμενα εβδομαδες μετα την εφαρμογη των απαιτουμενων για τον ονομη φαρμακευτικη παρακολουθηση και απεβιωσε από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η εκδήλωση της ITP παρατηρήθηκε κατά κανόνα μεταξύ 14 και 36 μηνών μετά από την πρώτη έκθεση. Τα συμπτώματα της ITP μπορούν να περιλαμβάνουν εμφώλ με περιορζόνται σε σπανία δημιουργία μώλωπα, πετέχειες, αιπόφατη βλεννογονοβεζικαιτική αιμορραγία (π.χ. επίσταξη, αιμοπτυσία) και αιμοφόρια ενταυτόχρονα από το κανονικά η ανανοσιτη. Η αιμοπτυση ενδεχεται επισης να οποτελει ενδειξη νοσου anti-GBM (βλ. παρακατω) και θα πρεπει να παραμετατεθεσει η κατηλλληλη διαφορικη διαγνωση. Θαμετε στον ασθενη ότι θα πρεπει να επιχειρησει για συμπτωματα που μπορει να παρουσιασει και ότι θα πρεπει να ανιχνευσει αμεσα ιατρικη βοηθεια εαν εχει οποιοδηποτε αιτιολογια. Πρεπει να γινεται γενικη εξεταση αιματος με διαφορικο προσδιορισμό λευκοκυτταρικου τυπου πριν την εναρξη της αραιτης και στη συνεχεια σε μηνιαια βαση, μεχρι και 48 μηνες μετα από την τελευταια εγχυση. Μετα από αυτη τη χρονικη περιοδο, εξεταση θα πρεπει να πραγματοποιειται βαση των κλινικων ενδειξεων και συμπτωματων. Εαν υπαρχουν υποψιες για ITP, πρεπει να γινεται αμεσως γενικη εξεταση αιματος. Εαν επιβεβαιωθει η ενδειξιση ITP, θα πρεπει να ξεκινησει αμεσως κατηλλληλη ιατρικη παρεμβαση που να περιλαμβανει την αμεση παραπομπη σε ειδικο ιατρο. Στοιχεια από κλινικες δοκιμες στην ITP, εχουν δειξει ότι η συμφορουμενη με τις απαιτησεις αιματολογικης παρακολουθησης και η εκπαιδευση σχετικα με τα σημεια και τα συμπτωματα της ITP εχουν οδηγησει στην εγκαιρη ανιχνευση και αντιμετωπιση της ITP, με το παρασιτοφο παρατηρηκε και αντιαιμοπετικη φαρμακευτικη θεραπεια πριν τη νοσηση. Ο δυνητικος κινδυνος από την εποκνιζηση της ονομης με LEMTRADA μετα από την εκδηλωση ITP είναι αγνωστος. Λιποστασεις Νεφροπαθειες, ιωματιωδοσυμφυτης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM), παρατηρήθηκαν στα 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, ανοσοκατασταλτικά ενταχτο μέσω κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και οδήγησαν σε θετική έκβαση μετά από θεραπευτική ονομή. Οι κλινικές εκδήλωσης της νεφροπάθειας ενδείχτηκε να παρουσιάσουν σύξση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, αιμαυρία ή/και πρωτεϊνουρία. Αν και δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές, καρκινική αιμορραγία του ενδοθηλιοειδ ως αιμοτιση ενδεχεται να εμφανιστεί με τη νόσο anti-GBM. Η αιμοπτυση ενδεχεται επισης να οποτελει ενδειξη ITP (βλ. παραπανω) και θα πρεπει να παραμετατεθεσει η κατηλλληλη διαφορικη διαγνωση. Θα πρεπει να αποεκφαλιστει στον ασθενη ότι πρεπει να επιχειρησει για συμπτωματα που ενδεχεται να παρουσιασει και ότι θα πρεπει να αναζητησει αμεση ιατρικη βοηθεια εαν εχει οποιοδηποτε αιτιολογια. Η νοσος anti-GBM ενδεχεται να οδηγησει σε νεφρικη ανεπαρκεια που χρηζει αιμοδιαλυσης η/και μεταμοσχευσης εν δεν αντιμετωπιστεί εγκαιρα, ενω μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή εν δεν αντιμετωπιστεί κάποιος. Πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό πριν την ενάρξη της ονομής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευτάια εγχυση. Πρέπει να γίνεται ανάλυση ουρων με μικροσκοπική εξεταση πριν την ενάρξη και στη συνεχεια σε μηνιαια διαστηματα, μεχρι να παρελθουν 48 μηνες από την τελευτατα εγχυση. Η παρατηρηθεν κλινικως σημαντικων αλλαγων σε σχεση με τις τιμες εναρξεως στα επιπεδα κρεατινινης ορου, η ανιχνευση αιματουρια ή/και η πρωτεϊνουρια πρεπει να οδηγουν σε περαιτερω εξαλειφηση για νεφροπαθειες, συμπεριλαμβανομενης της ομαδας παρακολουθησης σε ειδικο ιατρο. Η εγκαιρη ανιχνευση και αντιμετωπιση των νεφροπαθειων ενδεχεται να μειωσουν τον κινδυνο διαμονιας εκβασης. Μετα από αυτο το χρονικό διαστημα, πρεπει να γινονται εξετασεις με βαση κλινικα ευρηματα που αποδειλνυουν νεφροπαθειες. Ο δυνατικος κινδυνος από την εκκινηση της θεραπειας με LEMTRADA μετα από εκδηλωση νεφροπαθειων ειναι αγνωστος. Θυρεοειδικες διοταραχες Υπολογιζεται ότι αυτοανοσες θυρεοειδικες διαταραχες παρατηρηθηκαν στο 36% των ασθενων που ελαβαν LEMTRADA 12 mg σε κλινικες δοκιμες για την ΠΣ, σε διαστημα 48 μεινων μετα από την πρωτη εκθεση στο LEMTRADA. Η επιπτωση συμβαινει από τον θυρεοειδη που υφιστανται οι ασθενεις με ιστορικό ιστικού θυρεοειδικων διαταραχων τόσο στην ομάδα αγωγής με LEMTRADA οσο και στην ομάδα αγωγής με ιντερφερόνη β-1α (IFNβ 1α). Σε ασθενεις με εξελισσόμενες θυρεοειδικες διαταραχες, το LEMTRADA πρεπει να χορηγειται εάν το πιθανό οφελος δικαιολογεί τους πιθανους κινδυνους. Οι αυτοανοσες θυρεοειδικες διαταραχες που παρατηρηθηκαν περιλαμβανουν υποθυρεοειδισμό η υποθυρεοειδισμό. Το περισσοτερο ενμβαινει ήταν ήπιος η μέτριας σοβαροτητας. Που από την εγχυση, σοβαρα συμβαινει εκδηλωθηκαν σε <1% των ασθενων, ενω μονον ε νοσος Βασεδοω (γιαυτοι και ως νοσος του Graves), ο υπερθυρεοειδισμός και ο υποθυρεοειδισμός εκδηλώθηκαν σε περισσοτερους από ενάν ασθενείς. Το περισσοτερο συμβαίνει από τον θυρεοειδή αντιμετωπιστηκαν με συμβατική ιατρική θεραπεία, ωστόσο, κάποιοι ασθενείς χρειαστηκαν χειρουργική επεμβαση. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς που ανεπτηξαν συμβαίνει από τον θυρεοειδή, επιτρέπτηκε να λάβουν ξανά θεραπεία με LEMTRADA. Αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη, οι ασθενείς που ελαβαν ξανά θεραπεία, νενικα, δεν εκδηλωσαν επιπεδωση της σοβαροτητας των θυρεοειδικων διαταραχων. Η περαιτερω θεραπεια με LEMTRADA θα πρεπει να εξετάζεται, ανά περιπτωση, αφού λαβεί υπόψη η κλινική κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς. Θα πρέπει να γίνονται εξέτασης της λειτουργίας του θυρεοειδούς, όπως μέτρηση των επιπέδων θυρεοειδοτροπου ορμονης, πριν από την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευτάια εγχυση. Μετα από αυτο το χρονικό διαστημα, θα πρεπει να γινονται εξετασεις με βαση κλινικα ευρηματα που υποδηλωνουν θυρεοειδικης διαλειτουργιας. Η νοσος του θυρεοειδη συνιστα ιδιαιτερο κινδυνο για γυναικες, οι οποιες είναι έγκυες (βλ. παραγραφο 4.6). Σε κλινικές δοκιμές, η κατάσταση των αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπερδιέγερσης (anti-TRO) του ασθενούς πριν από την εγχυση, δεν πριν ενδεικτικά εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας σχετιζόμενης με τον θυρεοειδή. Οι μικροί ασθενείς που εξετάστηκαν και δράξηκαν θετικοί πριν τη θεραπεία και το ένα τετάρτο των ασθενων που εξετάστηκαν και δράξηκαν αρνητικοί πριν τη θεραπεία, σία αντισωματα anti-TRO εκδήλωσαν σοβαρα από τον θυρεοειδή. Η συντριπτική πλειοψηφία (περιπου 80%) των ασθενων που εκδηλωθηκαν σοβαρα από τον θυρεοειδή μετα τη εγκυη πριν αρνητικοι πριν τη θεραπεια σια αντισωματα anti-TRO. Συνεπως, ανεξαρτητα από την κατασταση των αντισωματων anti-TRO πριν από την εγκυη, οι ασθενεις ενδεχεται να παρουσιασουν συνοδευτικη ενεργεια από τον θυρεοειδη και πρεπει να παρακολουθουνται ιδιαιτερα, οπως περιγραφεται παραπανω. Κυτταροπενιες Παθολογικες αυτοανοσες κυτταροπενιες, οπως αυθεστεροπενια, αιμολυτικη αναημια και ηρεκυτταροπενια, δεν εχουν αναφερθει συχνα σε κλινικες δοκιμες για την ΠΣ. Τα αποτελεσματα της γενικης εξετασης αιματος (βλ. παραπανω στην ενοτητα περι ITP) πρεπει να χρησιμοποιουνται για να παρακολουθουνται οι ασθενεις για κυτταροπενια. Εαν επιβεβαιωθει η παρασκευκυτταροπενια, θα πρεπει να ξεκινησει αμεσως κατηλλληλη ιατρικη παρεμβαση που να περιλαμβανει την παραπομπη σε ειδικο ιατρο. Αντιδοσεις εγχυσεων με την εγχυση (AIEE) Στις ελεγχομενες κλινικες δοκιμες, ως αντιδραση σχετιζομενη με την εγχυση (AΣΕ) ορισταικε κάθε ανεπιθυμητη ενεργεια που εκδηλωθηκε κατα τη διαρκεια η εντος 24 ωρων μετα στην εγχυση του LEMTRADA. Οι περισσοτερες από αυτες ενδεχεται να οφειλονται στην ελευση κυτταροεικων κατα την εγχυση. Οι παρακατω από τους ασθενεις που αντιμετωπιστηκαν με LEMTRADA σε ελεγχομενες κλινικες δοκιμες για τις ΠΣ, εκδηλωσαν ηγιαος ενας μετριος σοβαροτητας ΑΣΕ κατα τη διαρκεια ηλιου μεχρι 24 ωρες μετα τη χορηγηση του LEMTRADA 12 mg, στις οποιες συμφω περιλαμβανονταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρετός, κνησμός, κνίδωση, μυαλγία, αιμωδία, μη φυσιολογικός ύπνος, δυσπεψία, διαγνωστικό δεοσφορίς, γαστρεντερικό εξάνθημα, ταχυκαρδία, δυσπνοια, βλάβη και άλγος. Σοβαρές ανπόδοσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενων και περιλαμβανον περιπτωσεις πυρετου, κνιδωσης, κοπωσης μυοκαρδιοπαθειας, νεαυτιας, θυρεοειδικης δυσφορίας και υπότασης. Οι κλινικές εκδήλωσεις αναφυλάξης ενδεχεται να μπαζουν με τις κλινικες εκδηλωσεις των αντιδρασεων που σχετιζονται με την εγχυση, αλλά τείνουν να ειναι πιο σοβαρές ή ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή. Σπανια εχουν αναφερθει αντιδρασεις που αποδοθηκαν σε αναφυλαξια, σε αντιθεση με τις αντιδρασεις που σχετιζονται με την εγχυση. Συνισταται η προκαταρκτικη φαρμακευτικη αγωγη των ασθενων, προκειμενου να επιδοσουν από τις αντιδρασεις στην εγχυση να ειναι ηπιοτερες (βλ. παραγραφο 4.2). Οι παρασοτεροι ασθενεις στις ελεγχομενες κλινικες δοκιμες Ελαβαν αντιισταμινικά ή/και αντιπυρετικά, πριν από τουλάχιστον μία εγχυση LEMTRADA. ΑΣΕ ενδεχεται να εκδηλωθουν παρα την προκαταρκτικη αγωγη. Συνισταται η παρακολουθηση των ασθενων για τυχον αντιδράσεις στην εγχυση, κατά τη διαρκεια και για 2 ωρες μετά την εγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθουν ΑΣΕ, θα πρεπει να παραχθεθει η κατηλλληλη συμπτωματική θεραπεία, οπως αναφερεται. Εάν η εγχυση δεν ειναι καλως ανεκτη, η διακοπη της μπορεί να παραταθει. Εαν εκδηλωθουν αντιδρασεις σοβαρης μορφης στην εγχυση, θα πρεπει να εξετασεται το ενδεχομενο αμεσης διακοπης της ενδοφλεβιας εγχυσης. Στις κλινικες δοκιμες η ανφαλιτιδα ή οι σοβαρες αντιδρασεις που σχετιζονται με τη διακοπη της αγωγης στον πιπιο σπεισε. Οι ιατροι πρεπει να γνωριζουν το καρδιολογικο ιστορικο των ασθενων, καθως οι αντιδρασεις που σχετιζονται με την εγχυση μπορεί να περιλαμβανουν καρδιολογικά συμπτώματα, οπως η ταχυκαρδία. Θα πρεπει να κπαρχουν διαθεσιμα μεσα αντιμετωπισης αναφυλαξιας ή σοβαρων αντιδρασεων. Λοιμώξεις Λοιμώξεις εκδηλωθηκαν στο 71% των ασθενων που αντιμετωπιστηκαν θεραπευτικα με LEMTRADA 12 mg ενάντι του 53% των ασθενων που ελαβαν ινταρφερόν β-1α (IFNβ 1α) σπαδαρίες (44 μ. 3 φορες εβδομαδιαιως) σε ελεγχομενες κλινικες δοκιμες για την ΠΣ με διαρκεια ένας και 2 ετών και ήταν κυριως ηπιας ή μεσαιας σοβαροτητας. Οι λοιμώξεις που εκδηλωθηκαν του συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA ήταν: ιός απλού ασθενούς υπό IFNβ 1α περιλαμβανον ρινοφαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, λαιμαλγία του ανωτερου αναπνευστικου συστηματος, κολπίτιδα, ουρηθρίτιδα, κρυολογήματα, κρυολογήματα του αναπνευστικού συστήματος, κρυολογήματα, ιγμορίτιδα, ιγμορίτιδα, ιγμορίτιδ

αυτοάνοσες ημιαλλεργικές ανομίες, της ανοσοκοινής βρογχίτιδας, της αλλεργικής ανομίας, και συνδρόμου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελιωτικής πολυρριζονευροπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ ενώ σημή με ελεγκτικοποιήσεις. Ένα βιβλιο σπιτιέτερα στη δοκιμασία Cosmos αναφέρθηκε σε ένον ανιαλογικό ασθενή υπό θεραπεία με ελεγκτικοφάρμα. Ένα δοκιμαστικό περιστατικό νόσου-φαγοκυττάρου-κνανη-ξενιστή, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε ένα ανιαλογικό ασθενή υπό σημή με ελεγκτικοφάρμα. Αναδρομές σχετιζόμενες με την έγκριση Σαβρές και κάποιε δοκιμαστικές ΑΣΕ που σκιμπολιαβόνων βρογχοσπάσμο, ιπόξιο, συνκοπή, πεταμανιές δοκίβασε, ανιβρόμο αδέιος σκαπνιστικής διαγράφας, αναπνευστική ανακοπή, εμφαγίμα του μικοπόδιο, αρρεβίμε, αδέιο καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν περιστηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που ανιαρτιστιόταν με ελεγκτικοφάρμα σε δόσεις ιαρλιτάρεις και ιαγιστέρες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχουν αναφερθεί επίσης σοβαρά αναφυλαξία και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, σωρτιτοκαβδιοκαμένες της αναβολικής κατάλληλος και του ανγιοοιδήματος. Λαμμάξες και παρανοτικούς Σαβρές και κάποιε δοκιπτόρρες αγγειακές, βλατικρικές, πρωτοκαβδιές και μικτοειδικές κοιμιάδες, σωρτιτοκαβδιοκαμένων και εκείνων που αφείλονται σε επανεκγεγοιασή κανδιανοειδών κλιμάξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που ανιαρτιστιόταν με ελεγκτικοφάρμα σε δόσεις ιαβλιτάρες και σωρτιτοκαβδιοκαμένες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί πρόκοιμα πολυοστιακή κεκκεγεγεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με Β-ΛΛΛ με ή χωρίς σημή με ελεγκτικοφάρμα. Η συχνότητα της ΠΠΛ ιστιους ασθενείς με Β-ΛΛΛ που ελαβον ελεγκτικοφάρμα δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. Διαταραχές του συμπαθητικού και του λεμφικού συστήματος Σοβαρής μορφής αιμορραγικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. Καρδιακές διαταραχές Σοβαρές καρδιακές ανεπάρκειες, καρδιομυοπάθεια και μειωμένα κλάσματα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό σημή με ελεγκτικοφάρμα που είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με διάφορες καρδιοτοξικές παρενέργειες. Λεμφοαδενοπαθειακές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr Λεμφοαδενοπαθειακές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr έχουν περιστηθεί σε ασθενείς πάρον των μελετών υπό τη χορήγη της κτιρσάτης. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις** Δεν έχουν διεξχθεί 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 προσκτεία κατεστημένη με β-ιντερφερόνη και οξική γλατιραμέρη χρειαστήκε να διακόψουν την σημή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της σημής με LEMTRADA. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γονιμότης σε ανιαοεξαρτιμένη ηλικία Οι σωκνιτιρωσεις στον ορό έχουν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες από κάθε συνεδρία. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ανάμεσα 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 οφέλος δικαιολογεί του πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να διατιαρέσει τον πλακοεντιακό φραγμό ή πλακοεντιακόμφρτη ενδέχεται να διαταραχεί επίσης τον πλακοεντιακό φραγμό και ενδέχεται να αποτελέσει δυνητικά κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η ιαλεμτοζουμάμπη μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η κόπος του θηλασκεί (βλ. παράγραφο 4.4 Φαρμακευτικές αντιδράσεις) συνιστά ιδιαίτερο κινδυνο για τις γυναίκες που είναι έγκυες. Εάν ο υπόβρωσιδιόμενος δεν αντιμετωπιστεί κατά την κύηση υπάρχει αυξημένος κινδυνος απωλειάς και επιπτώσεων στο έμβρυο, όπως δεκαετηρή καθυστέρηση και κωφώτα. Στις μητέρες με νόσο του Graves, τα μητρικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της θυροειδοτροπίνης αρμένης μπορούν να μεταβιβαστούν στο ενιπτυοποιόμενο εμβρυο και μπορούν να προκαλέσουν παροδική νεογνική νόσο του Graves. Θηλασμός Η ιαλεμτοζουμάμπη ανιχνεύθηκε στο γάλα και στο νεογνό θηλαιών ποντικών που γαλουχούσαν. Δεν είναι γνωστό εάν η ιαλεμτοζουμάμπη απορροφάται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο βλαβόν βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια κάθε θεραπευτικής συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη τελευταία έγκυρη κάθε συνεδρίας. Γόνιμο, το αρξίζ από την ανοσία του τροποδότου μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να επηρεαζόταν των κυττάρων από την δυνητική ανίδεση του θηλάζοντος βρέφους στην ιαλεμτοζουμάμπη Γονιμότητα Δεν υπάρχουν στοιχεία δεδομένα κλινικής εφαρμόγας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στη γονιμότητα. Σε μια υπό-μελέτη με 13 ανδρες ασθενείς που ελαβον αλεμτοζουμάμπη (εύτε 12 mg ή τε 24 mg), δεν παρατηρήθηκε αστοιμία, αζωοσπερμία, σταθερό μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητικότητας ή αύξηση στις μορφολογικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων. Είναι γνωστό ότι η CD52 αποκτάται στους σπερματογωνιακές κύτταρα του ανθρώπου και των πρωτεύοντων. Το στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατεδείξαν επιδρασεις στη γονιμότητα ανθρωποποιημένων ποντικών (βλ. παράγραφο 5.3), ωστόσο μια δυνατική 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 σε σπάνιες περιοχιόμενοι κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την χορηγή του LEMTRADA. Κάποιες από τις αναφορές που σχετίζονται με την έγχρωτη (ΑΣΕ) (π.χ. ζάλη) ενδέχεται να επηρεάσουν προκαρκή την ικανότητα του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές και σπαπτιστά πρόσχη μέχρι να υπορρόφησει. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφιλ ασφάλειας Συνολικά 1.188 ασθενείς με υπερπολλαπλοειδοκλίσεις ΠΣ (RRMS) που αντιμετωπιστήκαν με LEMTRADA (12 mg ή 24 mg) αποτελέσαν τον κλινικού ασφάλειας σε μια συνοπτικιακή ανάλυση των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση της ασφάλειας στα 2.363 στη-ασθενών και ενα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 24 μηνών. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο αυτοανοσία (ITP, θυρεοειδικές διαταραχές, νεφροπάθεια, κατιρρανικές), οι ΑΣΕ και οι λοιμώξεις. Αυτές παρεμφάνονται στην παράγραφο 4.4. Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το LEMTRADA (≥ 20% των ασθενών) ήταν το εξάνθημα, η κεφαλαλγία, η ταχυκαρδία και οι λοιμώξεις του ανωτέρου κλιμακίου συστήματος. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται στο συγκεντρωτικό δεδομένο ασφάλειας για διάστημα μέχρι 24 μήνες από ασθενείς με RRMS που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την είσοδο 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/Οργάνικό Συστημα (KOΣ) και κατά Προτιμώμενο Όρο (ΠΟ) του Ιατρικού Λεξικού για Κανονιστικές Δραστηριότητες (MedDRA). Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥ 1/10) συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) ήτο συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). Σε κάθε ομάδα συχνοτήτων, 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 συστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Ήτο συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξη του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος, συμπλοιμωξη	Λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος, ερπης ζωστήρας, ιαταρεγκεφαλίτιδα, στοματικός ερπης, κανονιασμός ετέρου τύπου, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, ερπητο, λοίμωξη του ωτός	Οδοντική λοίμωξη, ερπης των γενετικών οργάνων, ανομιμοκτίαση
Διαταραχές του ενδοκρινικού και του κεφαλικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφαδενοπαθεια	Αυτοάνοση θυροειδοπαθεια, θυρεοειδίτιδα, θυρεοειδικός μακρυάνα, θυρεοειδικός μεταμόρφος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο αποκλιθάρωσης κοιτοδρακιών	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Νόσος του Βαρεδού, υποθυρεοειδισμός, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, υπόθυρεοειδισμός, βρεγχοκήλη, αίξιωση του εκπαιδευτικού αντιωματα θεσικά	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϊστνία*, άγχος	Κατοβίμια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υπογεύστη της ΠΣ, ζάλη*, υπαισθησία, παραισθησία, τρόμος, δυσγευσία*	Διαταραχή ισοδύναμιας, υπερκινησία
Οφθαλμικές διαταραχές		Θρομβωμένη αμφιβληστροειδικής φλέβας	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ιπτού και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία*, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές	Εξάνθημα*	Υπέρταση*, υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*, βήχας, ανοιγμάτη, κλάσις στοματοφάρυγγα		Συμφορητικό αισθημα λαιμού, λοίμωξεις αναπνευστικού του λαιμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, εμετός, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ανλοφαγία, δυσφαγία
Διαταραχές του δέρματος και των χιλιοφόρων		Κνησμός, εξάνθημα*	Αλοπεκία, ερυθρόφλυκτο, ρόδινο

Κατηγορία/οργανικό συστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Ήτο συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*	Γενικευμένο εξάνθημα*, ερυθημα, ελκώματα, κόκκινα, υπερβρωμιά, ακμή	Φλεγμονή, ανεπαρκή εξαιρεσις
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος ακρου, μυϊκοί σπασμοί, αυχεναλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μαστοφυλία, κολπικόπτη αμμώνος ρωτή	Διαυτόκοιτα ωοθήκων ωάτιακες, αμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*	Ψυχικοί δυσφορία*, ριγή*, κάπνος*, αίσθημα περιφερικού εξοιδάνεσης, κρατικάδες συνδρομή, κακοκρασία, άλγος της θέσης ενέσεως	
Παρακλινικές εξετάσεις			Σωματικό βάρος μειωμένο
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μαλλιαστος	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ποσοστά επιμεμονωμένα με αστερακο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως ανιαβρόσεις σχετιζόμενες με την έγχρωτη. Οι ΑΣΕ περιλαμβάνουν κάποιες τάν κάκιστε μορφωμένη και τον αναφυλάξα, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστά μικρότερο από την ορκιά τιμή 0,5% για το σχετιζόμενο συμβάντα (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορές ιιθυοκαταβόλιακων αυτοάνοσων ενεργειών Η σοβαρά ιιθυοκαταβόλιακων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση αδέιας κλινοφαρμάκου του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επτάρεια τη ανοιχτή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδυνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του ταμία της ιγιειονομικής περίθεσης να αναφέρουν ασυκεσδήποτε ιιθυοκαταβόλιακες ανεπιθύμητες ενεργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφορών: 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 (δόσεις τη συνολική δόση για την πρωτη συνεδρία) με μη έγχρωτη και εκδηλωσαν σοβαρές αντιδρασεις (κεφαλαλγία, εξάνθημα και ενα μεσοκοιλιακό τηχοκαρδία). Δόσεις LEMTRADA μεγαλυτερες από αυτές που δοκιμάστηκαν στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να σοβαρουν τις ανεπιθυμητες ενεργειες που σχετιζονται με τη χορηγη η τις ανιαβολογικές επιδρασεις του. Δεν υπάρχει γνωστό αντιδοτο για την υπερδοσολογία της ιιθυοκαταβόλιακης. Η σχετική αποτελεσματικά ενός διαφορετικού τρόπου χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηριχτικη θεραπεια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΔΟΓΗΜΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA εξετάστηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι είχαν ενδοκιβέδες εγγρέκες στα 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 κατά τη τελευτάια έγχρωτη κάθε συνεδρίας. Η χορήγηση 12 mg/ημέρα επέλυσε μέση Cmax 3014 ng/ml την Ημέρα 5 της πρώτης συνεδρίας και 2276 ng/ml την Ημέρα 3 της δεύτερης συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ο ιέρα περίπου 4-5 ημέρες και ήταν σύνκριμος μετάξυ των συνεδριών, κατάληγοντας σε χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Η ιαλεμτοζουμάμπη ενιαι πρωτεΐνη για την οποία η ενκυνέκμση οδος μεταβολισμού είναι η επικαλύψιση σε μικρό πεπτίδια και μειωμένμενο αμινοξέα από ευρύως διαπραγμένα πρωτεολυτικά ενζυμα. Δεν έχουν διεξχθεί κλασσικές μελέτες βιομεταχρηματισμού. Από τις διάφορες δεδομένα δεν μπορεσν να εξαχθεί συμπεράσματα για την επίδραση της φύλης και του φύλου στη φαρμακοκινητική του LEMTRADA. Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA δεν εξετιμελετήθει σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Κρονιγενέτης και μετάλλαξογένεια Δεν έχουν διεξχθεί μελέτες για την εκτίμηση του καρκινογόνου ή μεταλλαξογόνου δυναμικού της ιαλεμτοζουμάμπης. Γονιμότητα και αναπαραγωγή Η σημή με ενδοφλέβια αλεμτοζουμάμπη σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενες επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC 7,1 φορες μεγαλύτερα από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) δεν κάνει κάποιες επιδράσεις στη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών διαγενοδίκων ποντικών με ανθρώπινο CD52. Ο αριθμός των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων ήταν σημαντικά μειωμένος (<10%) σε σχέση με τους μάρτυρες και το ποσοστό ανιαιαλων σπερματοζωαρίων (με ανάπτυξη ή σπουδε κεφαλής) ήταν σημαντικά αυξημένο (μέχρι 3%). Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν κατηρέσαν τη γονιμότητα και ανιαιαλων δεν διαμρήθηκαν δυσμενώς. Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλεμτοζουμάμπη μέχρι 10 mg/kg/ημέρα (AUC 4,7 φορες μεγαλύτερα από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) επί 5 διαδοχικές ημέρες πριν τη συνιστώμενη μα φρστικιαίος ποντικιος αγχνιν ιιστιοι, ο μέσος αριθμός αγχνιν ιιωμιτιων και των σπερμών ωαριών ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα σιωματιστιμα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με κοιν μάρτυρες που είχαν φορέα, οι καταφρονιστες ποντικοι που εκλαβν 10 mg/kg/ημέρα παρουσιάσαν μειωμένη ωότυχη βίρους κατά τη κύηση. Μια μελέτη ανεπιτρεπωμενης κυήσεις σε ανθρωποειδές ποντικοφιλ που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλεμτοζουμάμπης 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 νεκρωθήκαν ή αποβιβάστηκαν, με παράλληλη μείωση στον αριθμό των μητέρων με ζωάνιμα έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσπλασία ή περαλλαγή των εξωτερικών δομών, των μαλακών ιστών ή του σκελετού σε δόσεις μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα. Μεταφορά δομάτων του πλακοντα και πιθανή φαρμακευτική δράση της ιαλεμτοζουμάμπης παρατηρήθηκαν σε ποντικούς κατά την κύηση και φτιά των ποντικιά. Σε μελέτες σε ποντικούς παρατηρήθηκαν μειώσεις στον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε νεογνά που εκτέθηκαν στην αλεμτοζουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης σε δόσεις 3 mg/kg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC ίση με 3,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα). Η γνωστική, η σωματική και η αξιοκινηταί ανάπτυξη των νεογνων που εκτέθηκαν κατά τη κύηση σε δόσεις αλεμτοζουμάμπης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκβάσων** • Δινάτριο φωσφορικό, διυδρικό (E339) • Ανθυκινοθειοφωσφορικό δινατριο άλας, διυδρικό • Κάλιο χλωριούχο (E508) • Κάλιο φωσφορικό διυδρικό (E340) • Πολοξαμβίβιο Β3 (E433) • Νάτριο χλωριούχο • Ύδωρ για ενέσεις **6.2 Ασυμβατότητες** Ελλείψει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής** Πριν το άνοιγμα 3 χρόνια Αφού ανοιχθεί διάλυμα Χημικά και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°C – 8°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 σταματούνε τις 8 ώρες στους 2°C - 8°C, υπό προϋπόθεση ότι το φιαλ. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Πριν τη διάλυση Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την διάλυση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συσκευασία του περιέκτη** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαυγές υάλινο φιαλίδιο των 2 ml, με πώμα καουτσούκ από ελαστικό βουτυλίου και σφράγιτη αφρώλεκτο από πλαστικό αποσπώμενο πώμα (flip-off). Μεγέθος συσκευασίας κουτί με 1 φιαλίδιο. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απορρίψης και άλλες χειρισμός** Το παρεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να ελεγχεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσία σωματιδιακού υλικού ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το παχύ διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην αναταράτε το φιαλίδιο πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναροφήστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σιρίγγα, χρησιμοποιώντας ασηπτη τεχνική. Εγχύστε την ποσοτητα αυτή σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διάλυσμα γλυκόζης (5%) για έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιωνεται με άλλους διαλύτες. Ο σακος θα πρεπει κατοπιν να αναταραχτει μαλακα για να ανειμιχτει το διαλυμα. Το LEMTRADA δεν περιεχει κατιμιφαβιδικα συντηρητικα και συνεπως απαιτειται προσοχη για να διασφαλιστει η ασφαλεια του παρασκευασμενου διαλυματος. Συνιστεται το χορηγουμενο προϊον να χορηγηθεί αμεσως. Καθε φιαλιδιο προοριζεται για μια μονο χρηση. Καθε χορηγουμενο φαρμακευτικό προϊον η υπολειμμα πρεπει να απορριφθεί συμφωνα με τις κατά τοπους ισχυουσες σχετικες διαταξεις.

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 πρωτης εγκρισης: 12 Σεπτεμβριου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
12/2013

Λιανική τιμή 7.699,62€

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

GR ALE 10.03.05

Once-daily

AUBAGIO® (teriflunomide) 14 mg tablets

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί από συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες και τομείς της ιγκαινιαφαρμακευτικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε παλαιοτέρως υποπτεύοντες ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης. Ενδεχομένως γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονυδρίδιο). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χρωματος ανοιχτού μπλε έως γαλαζόου, σχήματος τετράγωνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά «14» και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το AUBAGIO ενδείκνυται για την θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), σαφακαλούμενα στα αναπτύξτε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για τον πληθυσμό στον οποίο η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η αγωγή πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση του AUBAGIO είναι 14 mg ανά ημέρα, δίκαιο πλήρωμα Ηλεκτρονικός πληθυσμός: Το AUBAGIO πρέπει να χορηγηθεί μετά με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Λόγω μη εμπειρίας δεδομένων στον τομέα αυτό, δεν συνιστάται η χορήγηση σε αυτή τη ομάδα ασθενών. Η πρόοδευση της δολοχώνας δεν είναι σταθερή ότι σε ασθενείς με ήπια, μέτριας ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδη αντιβρίσκεται στο γυναικείο πλήρωμα (βλ. παράγραφο 4.3). Ηπατική δυσλειτουργία: Η πρόοδευση της δολοχώνας δεν είναι σταθερή ότι σε ασθενείς με ήπια και μέτριας ηπατική δυσλειτουργία

ασθενείς. Συνολικά 2.267 ασθενείς εκτέθηκαν στην τεριφλουνομίδη (1155 σε τεριφλουνομίδη 7 mg και 1112 σε τεριφλουνομίδη 14 mg) μια φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 872 ημέρες σε τέσσερις μελέτες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045 και 1002 ασθενείς στις ομάδες τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μια μελέτη συγκρίσης με άλλη φροντιστική ουσία (110 ασθενείς σε κρίσιμα από τις ομάδες θεραπείας με τεριφλουνομίδη) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ). Η τεριφλουνομίδη είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης. Το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθριτίδα ή ψωριασική αρθριτίδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τεριφλουνομίδη σε σχέση με ΠΣ. Η συστηματική έκθεση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υπερευαίσθητη Πολλαπλή Σκλήρυνση που λάμβαναν τεριφλουνομίδη μιά φορά ημερησίως. Ενάς αριθμού του πληθυσμού ασφάλειας, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη ήταν οι εξής: διάρροια, αυξημένες τιμές ALT, ναυτία και αλοπεκία. Γενικά, η διάρροια, η ναυτία και η αλοπεκία ήταν πιο συχνές μέτριες μορφές, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της συαγής. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥1/10); συχνές (≥1/100 έως <1/10); όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); σπανιες (≥1/10.000 έως <1/1.000); πολύ σπανιες (<1/10.000); μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθινούσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπανιες	Πολύ Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις (βλ. παράγραφο 4.4)		Γρίπη, Λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παραρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Καταρροϊκή λοίμωξη ανωτέρου αεραγωγού, Σταφυλικές έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), Αναιμία.	Ήπιας μορφής θρομβοπενία (αιμοπετάλια <100 G/l)		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραισθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	Υπερεσθησία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου					Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Αλγος ανω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδοντάλγία			Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξανθήματα, Ακμή			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολακιουρία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αλγος			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση αρνητικού-νοσφαιρίνης της ακρινής (ALT) (βλ. παράγραφο 4.4)	Αύξηση της γ-γλουταμιλτρανσφεράσης (GGT) (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (βλ. παράγραφο 4.4), Απώλεια βάρους, Μείωση ορθού αιδεστεροφίλων (βλ. παράγραφο 4.4), Μείωση ορθού Λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4)			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Μετα-τραυματικός πόνος		

*: Μόνο βάσει των δεδομένων για τη λεφλουνομίδη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων Αλωπεκία Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λέπτυνση των τριχών, μειωμένη πυκνότητα της τριχοφυΐας, σπάνια μαλλιών, εχεπιλάβανε ή όχι με την αλλαγή της μορφής των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τεριφλουνομίδη 14 mg, ενάντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις αναφέρθηκαν ως διάρκειας η γενικευμένης σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης σπάνια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες και σπανιότερα στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τεριφλουνομίδη 14 mg. Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω αλωπεκίας ήταν 1,3% στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, ενάντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμακου. Επιδράσεις στο ήπαρ Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες προκειμένου τα εξής:

Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εκκίνηση - Πληθυσμός ασφάλειας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες		
	εικονικό φάρμακο (N=997)	Τεριφλουνομίδη 14 mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 ULN και TBIL >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν και συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τεριφλουνομίδη απ' ότι στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες συαγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6μηνες της συαγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της συαγής. Ο χρόνος υπαγωγής κυμάνθηκε από μήνες έως και χρόνια. Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες τεριφλουνομίδης τα εξής: - η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% του ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο - η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 2,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο; - η διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν >90 mmHg στο 21,4% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Λοιμώξεις Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του σοβαρού λοιμώδους με την τεριφλουνομίδη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ενκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Αυτοάνοσες επιδράσεις Μια μέση μείωση που επιτρέαζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετεροφίλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το AUBAGIO, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της συαγής, αλλά δε μειώθηκε επιπλέον (μικρότερη από 15% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) και στον αριθμό των αιμοπετάλων (<10%) ήταν λιγότερο εκδηλή. Περιφερική νευροπάθεια Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάβαναν τεριφλουνομίδη σε σχέση με ασθενείς που λάβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες συαγωγιμότητας νεύρου, ήταν 1,8% (13 από τους 1002 ασθενείς) στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 997) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συχνή διακόπτκε σε 6 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια και 5 από την ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg. Μετά τη διακοπή της συαγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 5 από αυτούς τους ασθενείς. Λεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Δεν φαινεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τεριφλουνομίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοαιμοπρολιφετικών διαταραχών, είναι ενδεχόμενος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας). Ανιφορα 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 ωφελους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε 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
Ιστόχωρος: http://www.eof.gr.

4.9 Υπερδοσολογία Συμπτώματα Δεν υπήρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τεριφλουνομίδη σε ανθρώπους. Τεριφλουνομίδη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωνούσαν με το προφίλ ασφάλειας της τεριφλουνομίδης σε ασθενείς με ΠΣ. Αντιμετώπιση Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεστιραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία αποκαθάρσεως είναι η χορήγηση χολεστιραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι κάλλιστο ανεκτό, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστιραμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, στην η χολεστιραμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εντέλεσι η χολεστιραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες, εάν σταματεί κάτι τέτοιο για λόγους ανοχής (βλ. παράγραφο 5.2).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων Πυρήνας δισκίου • λακτόζη μονοϋδρική • άμυλο καρδοποιού • κυττερίνη μικροκρυσταλλική • άμυλο καρδοποιού βελτιωμένο νατριούχο (τύπου Α) • υδροξυπροπυλκυττερίνη • μαγνήσιο στεατικό Επικάλυψη δισκίου • υπρομελλόζη • τιτανίου διοξείδιο (E171) • τάλκης • πολυαιθυλενογλυκόλη 8000 • λάκα αρνιλούχου ινδιγοκαρμίνιου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 3 χρόνια **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύσα και συστατικά του περιέκτη Κυψέλες από αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμένα με λεπτό υμένιο διχάλα) και συσκευασμενα σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διχάλα. Κάθε καρτέλα είναι τοποθετημένη σε προστατευτικό περίβλημα. Διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης από αλουμίνιο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διχάλα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Κάθε εχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους κλιμακωσες σχετικες διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
EU/1/13/838/001
EU/1/13/838/002
EU/1/13/838/003
EU/1/13/838/004
EU/1/13/838/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
Ημερομηνία πρώτης εγκρισης: 26 Αυγουστου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
Νοεμβριος 2014
Ανάκτη τιμή 1408,00€
Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu

GR.TER.14.12.06

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
Α. Rebif® 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Β. Rebif® 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Γ. Rebif® 22 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο
Δ. Rebif® 44 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 22 μικρογραμμάρια (6 MIU*) ή 44 μικρογραμμάρια (12 MIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α**. Κάθε προγεμισμένο φιαλίδιο περιέχει 66 μικρογραμμάρια (18 MIU*) ή 132 μικρογραμμάρια (36 MIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α** σε διάλυμα του 1,5 ml, που αντιστοιχεί σε 44 μικρογραμμάρια/ml ή σε 88 μικρογραμμάρια/ml. * Εκατομμύρια διεθνείς μονάδες, μετρουμενα βάσει της βιομεθόδου της κυτοπαθητικής δράσης (CPE) σε σύγκριση με το εσωτερικό πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α που είναι βαθμονομημένο προς το ισχύον διεθνές πρότυπο NIH (GB-23-902-531). ** παρασκευάζεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικετών (Chinese hamster ovary cells) (CHO-K1). Έκδοχο: Α., Β 2.5 mg βενζυλική αλκοόλη, Γ., Δ. 7.5 mg βενζυλική αλκοόλη, Για τον πλήρη κατάλογο των εκδοχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ. Α & Β Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα, με pH 3,5 έως 4,5 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/l. Γ & Δ Ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο. Διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα, με pH 3,7 έως 4,1 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. Το Rebif® ενδείκνυται για τη θεραπεία. Β& Δ ασθενών με ένα μεμονωμένο απομυελινωτικό συμβάν με ενεργή φλεγμονώδη διαδικασία, εάν έχουν αποκλειστεί εναλλακτικές διαγνώσεις, και εάν έχει καθοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν κλινικά οριστική Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) (βλ. παράγραφο 5.1)
Α,Β,Γ,Δ υποτροπιάζουσας Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Σε κλινικές μελέτες, έχει χαρακτηρισθεί με δύο ή περισσότερες υποτροπές τα προηγούμενα δύο χρόνια (βλέπτε παράγραφο 5.1). Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς υποτροπές (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία της νόσου. Το Rebif® διατίθεται σε τρεις περιεκτικότητες: 8,8 μικρογραμμάρια, 22 μικρογραμμάρια και 44 μικρογραμμάρια. Για τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με το Rebif®, το Rebif® 8,8 μικρογραμμάρια και το Rebif® 22 μικρογραμμάρια είναι διαθέσιμα σε συσκευασία που ανταποκρίνεται στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα της θεραπείας.
Δοσολογία. Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebif® είναι 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμαρίων τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.
Όταν αρχίζει για πρώτη φορά θεραπεία με Rebif®, η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυφύλαξης ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η συσκευασία έναρξης του Rebif® αντιστοιχεί στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα θεραπείας.
Β & Δ (44 mcg). Όταν αρχίζει για πρώτη φορά θεραπεία με Rebif®, για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυφύλαξης ώστε να μειωθουν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συνιστάται οι ασθενείς να αρχίζουν με τη δόση των 8,8 μικρογραμμαρίων υποδορίως και η δόση να αυξάνεται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 εβδομάδων μέχρι τη δόση-στόχο, σύμφωνα με το ακόλουθο πρόγραμμα:

	Συνιστώμενη τιτλοποίηση (% της τελικής δόσης)	Δόση τιτλοποίησης για το Rebif® 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα (tiw)
Εβδομάδες 1-2	20%	8.8 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 3-4	50%	22 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 5+	100%	44 μικρογραμμάρια tiw

Πρώτο απομυελινωτικό συμβάν. Η δοσολογία για ασθενείς που έχουν υποστεί ένα πρώτο απομυελινωτικό συμβάν είναι 44 μικρογραμμάρια Rebif® χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση.
Υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας. Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebif® είναι 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμαρίων επίσης τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.
Παιδιατρικός πληθυσμός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη κοόρτης συγκέντρωσε δεδομένα ασφάλειας με το Rebif® από ιατρικά αρχεία σε παιδιά (n=52) και εφήβους (n=255). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά (ηλικίας 2 έως 11 ετών) και στους εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif® 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Rebif® σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Το Rebif® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης για το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Το Rebif® χορηγείται με υποδόρια ένεση. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπποδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif®. Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif® δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif® και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.

Τρόπος χορήγησης για το ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο. Το ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση Rebif® σε φιαλίδιο προορίζεται για πολλαπλές χρήσεις με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart ή με τη χειροκίνητη πένα έγχυσης RebiSlide μετά από επαρκή εκπαίδευση του ασθενούς ή/και του προσώπου που φροντίζει τον ασθενή. Ο ιατρός πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή ποια συσκευή είναι η καταλληλότερη. Ασθενείς με μειωμένη όραση δεν πρέπει να χρησιμοποιούν το RebiSlide εκτός εάν κάποιο άτομο με καλή όραση μπορεί να παρέχει υποστήριξη.
Για τη χορήγηση, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και τα αντίστοιχα εγχειρίδια οδηγιών χρήσης (Οδηγίες χρήσης) που συνοδεύουν το RebiSmart και το RebiSlide. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπποδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif®. Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif® δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif® και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.

4.3 Αντενδείξεις. • Έναρξη της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6). • Υπερευαισθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-β, ή σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα. • Ενεργή σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμός αυτοκτονίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριπποδους συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντονότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και η συχνότητα και η βαρύτητά τους μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας. Περισσοτερά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή συρφαιμό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα. Αναφέρθηκε ότι προέκυψαν συμβάντα σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ότι ενδέχεται να προκύψουν συμβάντα μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη από την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Στα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται η θρομβοπενία, η νέα εμφάνιση υπέρτασης, ο πυρετός, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύγχυση και πάρεση) και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Στα εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη TMA συγκαταλέγεται μειωμένος αριθμός αιμοπετάλων, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης καθώς και σχιστοκύτταρα (κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων) σε επίχρισμα αίματος. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά της TMA, συνιστάται ο περαιτέρω έλεγχος των επιπέδων των αιμοπετελίων στο αίμα, της LDH στον ορό, του επιχρίσματος αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής πλάσματος) και συνιστάται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Rebif®. Το Rebif® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενα ιδεασμού αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο ιδεασμός αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με Σκλήρυνση κατά πλάκας και σε σχέση με τη χρήση ιντερφερόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif® πρέπει να γίνονται συστάσεις να αναφέρουν αμέσως κάθε καταθλιπτικό σύμπτωμα και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας στον ιατρό που συνταγογράφησε το φάρμακο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rebif® και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Rebif® (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Το Rebif® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Οι ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Τα συμπτώματα του γριπποδους συνδρόμου που σχετίζονται με τη θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να αποδειχθούν αγχογόνα για τους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις. Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebif® (βλ. παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης οι ασθενείς θα πρέπει να: • χρησιμοποιούν άσπιπτη τεχνική ένεσης, • εναλλάσσουν τα σημεία της ένεσης σε κάθε δόση. Η διαδικασία αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά ειδικά εάν έχουν συμβεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει ασυνέχεια του δέρματος, η οποία μπορεί να σχετίζεται με οίδημα ή παραχέτευση υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί το θεράποντα ιατρό πριν συνεχίσει τις ενέσεις Rebif®. Εάν ο ασθενής έχει πολλαπλές αλλοιώσεις, η χρήση του Rebif® θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου επιλθει επούλωση. Ασθενείς με μεμονωμένες αλλοιώσεις μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση εφόσον η νέκρωση δεν είναι πολύ εκτεταμένη. Σε κλινικές δοκιμές με Rebif®, υπήρχε συχνά ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών [ιδιαιτέρως της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα της ALT ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα της θεραπείας και αργότερα σε περιοδικά διαστήματα. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του Rebif® σε περίπτωση που η τιμή της ALT αυξηθεί πάνω από 5 φορές της ULN και στη συνέχεια να γίνεται σταδιακή αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των ενζύμων σταθεροποιηθούν στις φυσιολογικές τιμές. Η θεραπεία με το Rebif® πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου, με ενεργό ηπατική νόσο με κλινικά ευρήματα, με κατάχρηση αλκοόλ ή με αυξημένη τιμή ALT ορού (>2.5 φορές της ULN). Η θεραπεία με Rebif® πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ίκτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας. Το Rebif® όπως άλλες ιντερφερόνες βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης παρουσιάστηκε εντός των πρώτων έξι μηνών θεραπείας. Ο μηχανισμός για τη σπάνια συμπτωματική ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστός. Δεν έχουν προσδιοριστεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης-βήτα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες, που συμπεριλαμβάνουν συρρικνωτική εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD), μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN). Συμβάντα έχουν αναφερθεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να παρουσιαστούν μετά από αρκετά χρόνια από τη θεραπεία με ιντερφερόνη-βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρία και μειωμένη νεφρική λειτουργία, ιδίως σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο νεφρικής νόσου. Απαιτείται έγκαιρη θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με το Rebif.
Η χρήση ιντερφερονών συνδέεται με εργαστηριακές διαταραχές. Γι' αυτό, εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται ως έλεγχος ρουτίνας για την παρακολούθηση των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστώνται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και πλήρεις και διαφορικές μετρήσεις των κυττάρων του αίματος και των αιμοπετελίων σε τακτικά διαστήματα (1, 3 και 6 μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif® και στη συνέχεια περιοδικά επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων.
Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif® ενίοτε πρωτοεμφανίζουν διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς συστήνεται κατά την έναρξη και κάθε 6-12 μήνες της θεραπείας όταν αυτός είναι μη φυσιολογικός. Στην περίπτωση που αρχικά είναι φυσιολογικός δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος αλλά θα πρέπει να διενεργείται εφόσον εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή

μυελοκαταστολή. Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες θεραπείας με Rebif® 22 μικρογραμμάρια, περίπου το 24% των ασθενών αναπτύσσουν μόνιμα αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στην ιντερφερόνη βήτα-1α (βήτα-2 μακροσφαιρική και νευροπενική). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως, η ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές και εργαστηριακές MRI (μαγνητική τομογραφία) μεταβλητές. Εάν ενας ασθενής έχει πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με Rebif® και παρουσιάζει εξουδετερωτικά αντισώματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να επανεκτιμήσει τη σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με Rebif®.
Η χρήση διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης των αντισωμάτων στον ορό καθώς και οι διαφορετικοί ορισμοί της απορρίης των αντισωμάτων περιορίζει την ικανότητα συγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων. Υπάρχουν μόνο ελάχιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη περιπατητικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Το Rebif® δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτους τους ασθενείς. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκολής ανά δόση των 0.5 ml. Πρέπει να μην χορηγείται σε πρόωρα βρέφη ή νεογέννητα. Μπορεί να προκαλέσει τοξικές ανιδράσεις και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά ηλικίας μέχρι 3 ετών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδρασης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ιντερφερόνη βήτα-1α σε ανθρώπους. Εχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δράση των ενζύμων που εξαρτιονται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 σε ανθρώπους και ζώα. Πρέπει να καταβάλεται προσοχή όταν το Rebif® χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και εξαρτιονται ευρέως από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την απομάκρυνσή τους, π.χ. αντιεπιληπτικά και μερικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών. Η αλληλεπίδραση του Rebif® με τα κορτικοστεροειδή ή την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λαμβάνουν Rebif® και κορτικοστεροειδή ή ACTH κατά της υποτροπής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ή προγραμματίζει να μείνει έγκυος ενω λαμβάνει Rebif®, πρέπει να ενημερωθεί για τους ενδεχόμενους κινδύνους και πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.3). Σε ασθενείς με υψηλό ποσοστό υποτροπής πριν την έναρξη της θεραπείας, ο κινδυνος σοβαρής υποτροπής μετά από διακοπή του Rebif® στην περίπτωση εγκυομοσύνης, πρέπει να σταθμιστεί έναντι του πιθανου συζήμενου κινδυνου αυτόματης αποβολής.
Εγκυμοσύνη. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες ομον αφορά τη χρήση του Rebif® στην εγκυμοσυνη. Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχει συζήμενος κινδυνος αυτόματης αποβολής. Για το λόγο αυτό η έναρξη της θεραπείας αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).
Θηλασμός. Δεν είναι γνωστό κατά πόσον το Rebif® αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ενδεχομένου σοβαρων ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να ληφθεί απόφαση είτε να διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία με Rebif®.
Γονιμότητα. Οι επιδράσεις του Rebif στη γονιμότητα δεν έχουν διερευνηθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανων. Ανεπιθύμητα συμβάματα συνδεόμενα με το κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετιζόνται με τη χρήση ιντερφερόνης βήτα (π.χ. ζάλη) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενους να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας. Η υψηλότερη συχνότητα εμφανισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με Rebif®, σχετίζεται με το γριπποειδές σύνδρομο. Τα γριπποειδη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο εμφανή κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνονται ως προς τη συχνότητα με τη συνέχεια της θεραπείας. Περίπου 70% των ασθενών υπό θεραπεία με Rebif® αναμένεται να παρουσιάσουν το τυπικό γριπποειδες σύνδρομο των ιντερφερονών εντός του πρώτου εξαμήνου μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή η ερύθημα. Ειναι επίσης συχνές οι ασυμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων.
Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα-1α ειναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσεως. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειων, η δόση του Rebif® μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού.
Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειων. Οι παρατιθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί από κλινικές μελέτες καθώς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά *(ίνας αστεριάκος [*] υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκρίτικής παρακολούθησης)*. Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: 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), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Πολύ συχνές: Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία. Σπάνιες: θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/αιμολυτικού συμμαχικού συνδρόμου* (κατηγοριοποίηση επισημανσης για τα προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα, βλ. ενότητα 4.4) , πανκυτταροπενία*
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. Όχι συχνές: Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συχνότερα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Σπάνιες: Αναφυλακτικές αντιδράσεις*
Διαταραχές του ήπατος και των χολεφόρων. Πολύ συχνές: Ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών. Συχνές: Μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών. Όχι συχνές: Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο*. Σπάνιες: Ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), αυτοανοσο ηπατίτιδα*
Ψυχιατρικές διαταραχές. Συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία. Σπάνιες: Απάτεια αυτοκτονίας*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος. Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία. Όχι συχνές: Σπασμοί*. Συχνότητα μη γνωστή: Παροδικά νευραλγικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραισθησία, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης*
Ορθαλμικές διαταραχές. Όχι συχνές: Αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, βομβώκιμορφο εξίδρωμα, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας)*
Αγγειακές διαταραχές. Όχι συχνές: Θρομβοεμβολικά επεισόδια*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωράκιου. Όχι συχνές: Δύσπνοια*.
Διαταραχές του γαστρεντερικού. Συχνές: Διάρροια, έμετος, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία*. Όχι συχνές: Κνίδωση*. Σπάνιες: Οίδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολύμορφο ερύθημα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφου ερυθήματος*, σύνδρομο Stevens-Johnson*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. Συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία. Σπάνιες: Επαγόμενος από φάσμα ερυθηματώδης λύκος*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Σπάνιες: Νεφρωσικό σύνδρομο*, σπειραματοσκλήρυνση* (βλ. παράγραφο 4.4)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. Πολύ συχνές: Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπποειδη συμπτώματα
Συχνές: Αλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός. Όχι συχνές: Πέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, απόσημα στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης*, ανξημένη εφίδρωση*. Σπάνιες: Κυτταρίτιδα στο σημείο της ένεσης*
Πανδιστρικός πληθυσμός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους (ηλικίες 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif® 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενηλίκες.
Επιδράσεις κατηγορίας. Η χορήγηση ιντερφερονών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανορεξίας, ζάλης, ανησυχίας, αρρυθμιών, αγγειοδιαστολής, ασθήματος πάλμων, μηνορραγίας και μητροραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων.
Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειων. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειων 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 περιθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χαλάνδρι 155 62 Τηλέφωνο: 213 2040 000 Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και να τους δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων. Μαννιτόλη, Πολοξαμερός 188, L-Μεθειονίνη, Βενζυλική αλκολή. Οξικό νάτριο, Οξικό οξύ για ρύθμιση του pH, Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH. Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες. Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής. 18 μήνες. Γ.-Δ. Ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίγγο. Μετά την πρώτη ένεση, χρησιμοποιήστε εντός 28 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C), αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευεται από το φως. Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, ο ασθενής μπορεί να βγάλει το Rebif® από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει σε πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif® έπειτα πρέπει να επαναποτοθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.
Γ.-Δ. Ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίγγιο. Η συσκευή (RebiSmart ή RebiSlide) που περιέχει ένα προγεμισμένο φυσίγγιο Rebif® πρέπει να φυλάσσεται στο κουτί φύλαξης της συσκευής σε ψυγείο (2°C-8°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη. Α.-Β. Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Ενός ml τύπου Ι γυάλινη σύριγγα με βιλόνα από ανοξείδωτο χάλυβα που περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Το Rebif® 22 και 44 μικρογραμμάρια διατίθεται υπό μορφή μιας συσκευασίας 1, 3 ή 12 συριγγων.
Γ.-Δ. Ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίγγιο. Φιαλίγγια (γυαλί τύπου 1) με πώμα ελαστικής (ελαστικό) και πεταβλημα σύσφιξης (αλουμίνιο και ελαβεστυπλικό ελαστικό) που περιέχουν 1,5 ml ενεσίμου διαλύματος. Μεγέθος συσκευασίας 4 ή 12 φιαλιγγιων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός. Α.-Β. Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα είναι έτοιμο για χρήση. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί με μια κατάλληλη συσκευή αυτο-χορήγησης. Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρις σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.
Γ.-Δ. Ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίγγιο. Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένο φιαλίγγιο είναι έτοιμο για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart ή με τη χειροκίνητη πένα εγχυσης RebiSlide. Για τη φύλαξη της συσκευης με το φιαλίγγιο, βλ. παράγραφο 6.4. Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευές χορήγησης. Για πολλαπλή χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρις σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.
Κάθε αχρησιμοποίητα φαρμακευτικά προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ. Merck Serono Europe Limited, 56, Marsh Wall, London E14 9TP, Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ. Α. EU/1/98/063/01-03, Β. EU/1/98/063/04-06, Γ .EU/1/98/063/008, 018, Δ. EU/1/98/063/009, 013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ. Ημερομηνία πρώτης εγκρισης: 4η Μαΐου 1998. Ημερομηνία της πιο πρόσφατης ανανεώσης της άδειας: 4η Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ. Αύγουστος 2014.
Λεπτομερή πληροφοριακό στοιχείο για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu.

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και / ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

Λιανική Τιμή:
Rebif 22 MCG BT X 3 PFSYR X 0,5 ML: 208,79€
Rebif 44 MCG BT X 3 PFSYR X 0,5 ML: 241,62€
Rebif INJ.SOL 66 MCG / 1,5 ML BT X 4 CARTR: 735,73€
Rebif INJ.SOL 132 MCG / 1,5 ML BT X 4 CARTR: 879,05€

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

Rebif®
(interferon beta-1a)
sc injection

IWW/09/014

BETAFERON® 250 μg

INTERFERON BETA-1b

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betaferon 250 μg/ml, κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα-1b[1] 250 μg (8,0 εκατομ. IU) ανά ml, μετά την ανασύσταση.

Το Betaferon περιέχει 300 μg (9,6 εκατομ. IU) ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης βήτα-1b ανά φιαλίδιο.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Σπύρο λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Betaferon ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ασθενών με ένα και μόνο απομυελινωτικό συμβάν με ενεργή φλεγμονώδη διαδικασία, εφόσον είναι αρκούντως βαρύ, ώστε να χρήζει θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή, εφόσον έχουν αποκλειστεί εναλλακτικές διαγνώσεις, και εφόσον κρίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά βέβαιης πολλαπλής σκλήρυνσης (βλ. παράγραφο 5.1).
- ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση με δύο ή περισσότερες υποτροπές εντός των τελευταίων δύο ετών.
- ασθενών με δευτερογενή προϊούσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης με ενεργή νόσο, η οποία αποδεικνύεται από υποτροπές.

4.3 Αντενδείξεις

- Έναρξη της θεραπείας κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στη φυσική ή στην ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα, στην ανθρώπινη λευκωματίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με παρούσα βαρειά κατάθλιψη ή/και αυτοκτονικό ιδεασμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Η χορήγηση κυτοκινών σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μονοκλωνική γαμμαπάθεια έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση συνδρόμου συστηματικής τριχοειδικής διαρροής, με συμπτώματα περιφερική της καταπλήξίας (shock) και θανατηφόρο έκβαση.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε παγκρεατίτιδα με τη χρήση του Betaferon, συχνά συσχετιζόμενη με υπερτριγλυκεριδαιμία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Το Betaferon πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ή παρούσες καταθλιπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε αυτούς με προηγηθέντα αυτοκτονικό ιδεασμό (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο αυτοκτονικός ιδεασμός εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, καθώς και σε συσχέτιση με τη χρήση ιντερφερονών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Betaferon πρέπει να συμβουλεύονται να αναφέρουν οποιαδήποτε συμπτώματα κατάθλιψης ή/και αυτοκτονικού ιδεασμού στο θεράποντα γιατρό τους αμέσως. Οι ασθενείς που ανδηλώνουν κατάθλιψη πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Betaferon και να τους χορηγείται η κατάλληλη αγωγή. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο της διακοπής της αγωγής με Betaferon (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.8).

Το Betaferon πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων και σε εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα, ιδιαίτερα εάν η επιληψία δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά φάρμακα (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αυτό το προϊόν περιέχει ανθρώπινη λευκωματίνη, και συνεπώς δυνητικά εμπεριέχει κίνδυνο μετάδοσης ιογενών νόσων. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μετάδοσης της νόσου Creutzfeld-Jacob (CJD).

Εργαστηριακός έλεγχος

Συνιστώνται τακτικοί έλεγχοι της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα, σε ασθενείς με ιστορικό δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς ή όπου ενδείκνυται κλινικά.

Εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται κανονικά για την παρακολούθηση ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, συνιστάται πλήρες αιματοδιάγραμμα και λευκοκυτταρικός τύπος, μέτρηση των αιμοπετάλων και βιοχημικές αναλύσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. AST (SGOT), ALT (SGPT) και γ-GT), πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με το Betaferon, καθώς και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και στη συνέχεια περιοδικά, εφόσον δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα.

Σε ασθενείς με ανιαμία, θρομβοπενία, λευκοπενία (απόλυτη ή σε οποιονδήποτε συνδυασμό) πιθανώς να απαιτείται εντατικότερη παρακολούθηση με πλήρη αιμοδιαγράμματα, με λευκοκυτταρικό τύπο και μετρήσεις των αιμοπετάλων. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εκδήλωσης πυρετού ή λοίμωξης. Έχει αναφερθεί θρομβοπενία, με σημαντικές μειώσεις του αριθμού των αιμοπετάλων.

Διαταραχές του ήπατος και των χολοπόρων

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με ασθενείς που ελάμβαναν Betaferon παρατηρήθηκε πολύ συχνά ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού, που στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπια και παροδική. Όπως και με άλλες βηνταφερόνες, σοβαρή ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ηπατικής ανεπάρκειας, σπάνια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Betaferon. Τα πιο σοβαρά συμβάματα εμφανίστηκαν συχνά σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε άλλα φάρμακα ή ουσίες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατοτοξικότητα ή λόγω συνυπαρχουσών παθήσεων (μεταστατική καρκίνη νόσος, σοβαρή λοίμωξη και σήψη, κατάχρηση αναυτικών μεσάτος).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης. Εάν ο ασθενής εμφανίσει αυξημένες τιμές των τρανσαμινασών στον ορό, τότε θα πρέπει να τεθεί υπό στενή παρακολούθηση και διερεύνηση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της χορήγησης του Betaferon, εάν τα επίπεδα αυξάνονται σημαντικά ή εάν συσχετίζονται με κλινικά συμπτώματα όπως ίκτερος. Εάν δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ηπατικής βλάβης και αφού οι τιμές των ηπατικών ενζύμων επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα, τότε μπορεί να ληφθεί υπόψη η επαναχορήγηση του φαρμάκου με τη δέουσα παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας.

Νεφρωσικό Σύνδρομο

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις Νεφρωσικού Συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της συμπτωτικής εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (FSGS), ελάχιστης μεταβολής ασθένεια (MCD), μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN) κατά τη διάρκεια θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να εμφανιστούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. αίθημα, πρωτεϊνουρία και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στους ασθενείς που είναι σε υψηλότερο κίνδυνο νεφρικής ασθένειας. Αποτίμηση έγκαιρη θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Betaferon.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Η χορήγηση ιντερφερόνης βήτα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό στενή παρακολούθηση.

Καρδιακές διαταραχές

Το Betaferon πρέπει επίσης να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο ή αρρυθμία, πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την επιδείνωση της καρδιακής τους κατάστασης, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας με Betaferon.

Ενώ το Betaferon δεν έχει γνωστή άμεση καρδιακή τοξικότητα, τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τις ιντερφερόνες βήτα μπορεί να έχουν επιφορτίσει σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο. Κατά τη διάρκεια της φαρμακοεπαγρύπνησης, αναφέρθηκε πολύ σπάνια επιδείνωση της καρδιακής κατάστασης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο, η οποία συσχετίστηκε προς σπμμήν με την έναρξη της θεραπείας με Betaferon.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας. Εάν παρουσιαστεί μυοκαρδιοπάθεια και υπάρξει υποψία συσχέτισης με τη χρήση του Betaferon, τότε η θεραπευτική αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Είναι πιθανό να παρουσιασουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (σπάνιες, αλλά σοβαρές οξείες αντιδράσεις όπως βρογχόσπασμος, αναφυλαξία και κνίδωση). Εάν οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Betaferon και να χορηγηθεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Ασθενείς που λαμβάνουν το Betaferon έχουν αναφέρει εμφάνιση νέκρωσης στο σημείο της ένεσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η νέκρωση μπορεί να επεκταθεί και να συμπεριλαμβάνει και την παρεντυία μυών, καθώς και λίπος και μπορεί για το λόγο αυτό να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ουλών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί χειρουργικός καθαρισμός, σπανιότερα μεταμόσχευση του δέρματος και η επούλωση μπορεί να διαρκέσει έως και 6 μήνες.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει λύση του δέρματος, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από αίθημα ή διαρροή υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής πρέπει να συμβουλευθεί το γιατρό του πριν συνεχίσει τις ενέσεις με Betaferon.

Εάν ο ασθενής παρουσιάσει βλάβη σε περισσότερα σημεία, τότε η χορήγηση του Betaferon πρέπει να διακοπεί έως ότου επουλωθούν τα σημεία αυτά. Ασθενείς που εμφανίζουν νέκρωση σε μεμονωμένα σημεία μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με το Betaferon, με την προϋπόθεση ότι η νέκρωση δεν έχει επεκταθεί κατά πολύ, καθώς σε ορισμένους ασθενείς επουλώθηκαν τα σημεία αυτά ενώ συνέχιζαν τη θεραπευτική αγωγή με το Betaferon.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης, θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε:

- να χρησιμοποιούν την άσπρη περιοχή της ένεσης

- να εναλλάσσουν το σημείο της ένεσης σε κάθε δόση.

Η επίπτωση των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης μπορεί να μειωθεί με τη χρήση αυτόματου εγχυτή. Στη βασική μελέτη ασθενών με ένα και μόνο κλινικά συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης, χρησιμοποιήθηκε αυτόματος εγχυτής στην πλειοψηφία των ασθενών. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης καθώς και νεκρώσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά στη συγκεκριμένη μελέτη από ό,τι στις άλλες βασικές μελέτες.

Περιοδικά, ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται όσον αφορά τη διαδικασία χορήγησης με ένεση από τον ίδιο, ειδικά όταν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κάποια από τα σημεία χορήγησης.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, διενεργήθηκε συλλογή δειγμάτων ορού κάθε 3 μήνες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του Betaferon.

Σε διάφορες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, ένα ποσοστό μεταξύ 23% και 41% των ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση και δευτερογενή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση ανέπτυξαν εξουδετερωτική δραστηριότητα προς την ανταγωνιστή ενδοκαίρια βήτα-1b στον ορό, η οποία επιβεβαιώθηκε με τουλάχιστον δύο διαδοχικές θετικές μετρήσεις τίτλων. Από τους ασθενείς αυτούς, σε ένα ποσοστό μεταξύ 43% και 55% παρατηρήθηκε μεταπτωσή σε σταθερά αρνητική για αντισώματα κατάσταση, (με βάση τα αποτελέσματα από δύο συνεχόμενες αρνητικές τιτλοποιήσεις) κατά τη διάρκεια της επακόλουθης περιόδου παρατήρησης της αντίστοιχης μελέτης.

Η ανάπτυξη εξουδετερωτικής δραστηριότητας σε αυτές τις μελέτες συνδέεται με μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας μόνο σε σχέση με τη δραστηριότητα της υποτροπής. Ορισμένες αναλύσεις υποδηλώνουν ότι η επίδραση αυτή ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα τίτλων εξουδετερωτικής δραστηριότητας.

Στη μελέτη σε ασθενείς με ένα και μόνο κλινικό συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης, παρατηρήθηκε εξουδετερωτική δραστηριότητα μετρούμενη κάθε 6 μήνες τουλάχιστον μία φορά στο 32% (89) των ασθενών που έλαβαν αμέσως Betaferon. Από αυτούς, το 60% (53) επανήλθαν σε αρνητική κατάσταση με βάση την τελευταία διαθέσιμη αξιολόγηση εντός της περιόδου 5 ετών. Εντός αυτής της χρονικής περιόδου, η ανάπτυξη εξουδετερωτικής δραστηριότητας συσχετίστηκε με μια σημαντική αύξηση σε πρόσφατα ενεργές βλάβες και Τ2 βλάβη όγκου σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Ωστόσο, αυτό δεν δείχνει να σχετίζεται με τη μείωση στην κλινική αποτελεσματικότητα (λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο μέχρι την κλινικά βεβαιά πολλαπλή σκλήρυνση (Clinically Definite Multiple Sclerosis - CDMS), το χρόνο μέχρι την επιβεβαιωμένη επιδείνωση στην κλίμακα EDSS και τη συχνότητα υποτροπών).

Δεν έχουν ακόμη συσχετιστεί νέες ανεπιθύμητες ενέργειες με την εμφάνιση εξουδετερωτικής δραστηριότητας.

Έχει αποδειχτεί *in vitro* ότι το Betaferon εμφανίζει διασταυρούμενη αντίδραση με την ενδογενή ενταφερόνη βήτα. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί έρευνες *in vivo* και η κλινική σημασία του γεγονότος αυτού δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Έχουν αναφερθεί μόνο σπανιότατα και μη οδηγώντας σε συμπεράσματα δεδομένα από ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν εξουδετερωτική δραστηριότητα και οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με Betaferon.

Η απόφαση να συνεχιστεί ή να διακοπεί η θεραπεία πρέπει να βασίζεται μάλλον στο σύνολο των πλευρών της κατάστασης της νόσου του ασθενούς παρά στην κατάσταση της εξουδετερωτικής δραστηριότητας μόνο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Στην αρχή της αγωγής οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνηθισμένες, αλλά γενικά υποχωρούν με τη συνέχεια της αγωγής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώνονται πιο συχνά είναι το σύμπλεγμα γριπποειδών συμπτωμάτων (πυρετός, φρίκη, αρθραλγία, κακουχία, εφίδρωση, κεφαλαλγία ή μυαλγία), τα οποία οφείλονται κυρίως στη φαρμακολογική δράση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρουσιάστηκαν συχνά μετά τη χορήγηση του Betaferon. Ερυθρότητα, οίδημα, υποχρωματισμός, φλεγμονή, πόνος, υπερευαισθησία, νέκρωση, κοίλωμα και μη ειδικές αντιδράσεις συσχετίστηκαν σε σημαντικό βαθμό με τη θεραπεία με 250 μικρογραμμάρια (8,0 εκατομμύρια IU) Betaferon.

Γενικά, συνιστάται πτωτοποίηση της δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας με σκοπό την αύξηση της ανοχής στο Betaferon (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα γριπποειδή συμπτώματα μπορούν επίσης να μειωθούν με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η επίπτωση των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης μπορεί να μειωθεί με τη χρήση αυτόματου εγχυτή.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε αναφορές από κλινικές μελέτες (*Πίνακας 1, ανεπιθύμητες ενέργειες και μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές*) και από την φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την κυκλοφορία του Betaferon στην αγορά (*Πίνακας 2, οι συχνότητες – όπου είναι γνωστές – είναι βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από κλινικές δοκιμές (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)*. Η πείρα με το Betaferon σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση είναι περιορισμένη, και επομένως οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες σημειώνονται πολύ σπάνια μπορεί να μην έχουν ακόμα παρατηρηθεί.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες και μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές με συχνότητα ≥ 10% και τα αντίστοιχα ποσοστά με το εικονικό φάρμακο (placebo), σημαντικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες < 10% με βάση αναφορές από κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια και Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές	Ένα και μόνο συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης (BENEFIT) [a]	Δευτερογενής προϊούσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης (Ευρωπαϊκή μελέτη)	Δευτερογενής προϊούσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης (Μελέτη Βορείου Αμερικής)	Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης
	Betaferon 250 μg (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 μg (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 μg (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 μg (Placebo) n= 124 (n=123)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				
Λοίμωξη	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Απόστημα	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (<1.500/mm³) [b, *]	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Μειωμένος σπάνιος αριθμός ουδετεροφίλων (<1.500/mm³) [b, *]	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (<3.000/mm³) [b, *]	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Λεμφαδενοπάθεια	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
Μειωμένη γλυκόζη του αίματος (<55 mg/dL)	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Ψυχιατρικές διαταραχές				
Κατάθλιψη	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Άγχος	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Κεφαλαλγία [b]	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Ζάλη	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Αϋπνία	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Ημικρανία	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Παραισθησία	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Οφθαλμικές διαταραχές				
Επιπεφυκίτιδα	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Μη φυσιολογική όραση [b]	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				
Ωταλγία	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Καρδιακές διαταραχές				
Αίσθημα παλμών *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Αγγειακές διαταραχές				
Αγγειοδιαστολή	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Υπέρταση *	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	18% (19%)	3% (2%)		
Παραρινοκολπίτιδα	4% (6%)	6% (5%)	16% (18%)	36% (26%)
Αυξημένος βήχας	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Δύσπνοια *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Διάρροια	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Δυσκοιλιότητα	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Ναυτία	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Έμετος [b]	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Κοιλιακός πόνος *	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αυξημένη αλανίνη αμινοτρανσφεράση (SGPT > Ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής) [b, *]	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (SGOT > Ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής) [b, *]	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια και Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές	Ένα και μόνο συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης (BENEFIT) #	Δευτερογενής προϊούσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης (Ευρωπαϊκή μελέτη)	Δευτερογενής προϊούσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης (Μελέτη Βορείου Αμερικής)	Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης
	Betaferon 250 μg (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 μg (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 μg (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 μg (Placebo) n=124 (n=123)
Δερματική διαταραχή	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Εξάνθημα [1,*]	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Υπερτονία [*]	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Μυαλγία [*,*]	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Μυοσθένεια	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Οσφαλγία	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Πόνος στα άκρα	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Κατακράτηση ούρων	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Ούρα θετικά για λευκώματα (>1+)	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Συχνουρία	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Ακράτεια ούρων	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Επιείξη για ούρηση	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				
Δυσμηνόρροια	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Διαταραχή του κύκλου *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Μητροορραγία	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Ανικανότητα	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (διαφόρων ειδών) [1,*,§]	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Νέκρωση στο σημείο της ένεσης [*,*]	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Γριπώδη συμπτώματα [&1,*,*]	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Πυρετός [1,*,*]	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Πόνος	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Θωρακικός πόνος [*]	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Περιφερικό οίδημα	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Αδυναμία *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Φρίκη [1,*,*]	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Εφίδρωση *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Κακουχία *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)

Μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή
[1]Σημαντικά συχνότερη μετά με σύγκριση με Betaferon σε ασθενείς με πρώτο συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης, $p < 0.05$
* Σημαντικά συχνότερη μετά με σύγκριση με Betaferon για RRMS, $p < 0.05$
[*] Σημαντικά συχνότερη μετά με σύγκριση με Betaferon για SPMS, $p < 0.05$
§ Η αντίδραση στο σημείο της ένεσης (διαφόρων ειδών) συμπεριλαμβάνει όλες τις ανεπιθύμητες αναδράσεις στο σημείο της ένεσης, δηλ. τις ακόλουθες: αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, υπερευαισθησία στο σημείο της ένεσης, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, μώλωπας στο σημείο της ένεσης, νέκρωση στο σημείο της ένεσης, πόνος στο σημείο της ένεσης, οίδημα στο σημείο της ένεσης, και σεροφόρα στο σημείο της ένεσης.
& «Συμπλέγμα γριπωδών συμπτωμάτων» υποδηλώνει γριπώδες σύνδρομο ήγκα τον συνδυασμό τουλάχιστον δύο ανεπιθύμητων αντιδράσεων από τα: πυρετό, φρίκα, μυαλγία, κακουχία, εφίδρωση.
# Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρακολούθησης BENEFIT, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ κινδύνου του Betaferon.

Χρησιμοποιείται ο καταλληλότερος όρος MedDRA για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης αντίδρασης και τα συνώνυμά της και των σχετικών καταστάσεων.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της φαρμακοεπαγρύπνησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (οι συχνότητες – όπου είναι γνωστές – είναι υπολογισμένες βάσει δεδομένων από συγκεντρωτικές κλινικές δοκιμές, N= 1093)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10) [1]	Συχνές (≥1/100 έως <1/10) [1]	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) [1]	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) [1]	Συχνότητα μη γνωστή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Θρομβοπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Σύνδρομο τροχειδικής διαφοράς σε προϋπάρχουσα μονοκλωνική γαμμαπάθεια[2]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυρεοειδισμός		Υπερθυρεοειδισμός, Διαταραχές του θυρεοειδούς	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αυξημένο βάρος, Μειωμένο βάρος	Αυξημένα τριγλυκερίδια στο αίμα	Ανορεξία[2]	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Συγχυτική κατάσταση	Απώτερα αυτοκτονίας (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), Συναισθηματική αστάθεια		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Σπασμοί		
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία		Μυοκαρδιοπάθεια[2]	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Βρογχόσπασμος[2]	
Διαταραχές του γαστρεντερικού				Παγκρεατίδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Αυξημένη γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση, Ηπατίδα	Ηπατική βλάβη (συμπεριλαμβανομένης ηπατίδας), Ηπατική ανεπάρκεια[2]	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση, Κνησμός, Αλωπεκία	Αποχρωματισμός του δέρματος		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία				
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρωσικό σύνδρομο, σπειραματοκλήρυνση (βλ. παράγραφο 4.4)[2]		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία			

[1] *Οι συχνότητες είναι βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από κλινικές δοκιμές (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).*
[2] *Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που προέκυψαν μόνο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.*

Χρησιμοποιείται ο καταλληλότερος όρος MedDRA για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης αντίδρασης και τα συνώνυμά της και των σχετικών καταστάσεων.

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 ωφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.
Ελλάδα:
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr
Κύπρος:
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φιαλίδιο (κόνεως για διάλυμα και ένεση):
Ανθρώπινη λευκωματίνη
Μαννιτόλη
Διαλύτης (διάλυμα χλωριούχου νατρίου 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.
Μετά την ανασύσταση, συνιστάται άμεση χρήση του προϊόντος. Ωστόσο, το ανασυσταμένο διάλυμα παρουσιάζει σταθερότητα για 3 ώρες στους 2-8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Μην καταψύχετε.
Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο (κόνεως για ενέσιμο διάλυμα):
διαφανές φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) των 3 ml με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βουτύλιο (τύπου I) και σπειροειδή σφράγιση από αργίλιο.
Διαλύτης (με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):
προγεμισμένη σύριγγα των 2,25 ml (γυαλί τύπου I) με 1,2 ml διαλύτη.
Μεγέθη συσκευασίας:

- Συσκευασία με 5 μεμονωμένες συσκευασίες, που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου με βελόνα, 2 ταμπόν με ανόπτισμα ή
- Συσκευασία με 15 μεμονωμένες συσκευασίες, που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου με βελόνα, 2 ταμπόν με ανόπτισμα ή
- Συσκευασία με 14 μεμονωμένες συσκευασίες, που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου με βελόνα, 2 ταμπόν με ανόπτισμα ή
- Συσκευασία με 12 μεμονωμένες συσκευασίες, που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου με βελόνα, 2 ταμπόν με ανόπτισμα ή
- Συσκευασία 2 μηνών με 2 x 14 μεμονωμένες συσκευασίες, που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου με βελόνα, 2 ταμπόν με ανόπτισμα ή
- Συσκευασία 3 μηνών με 3 x 14 μεμονωμένες συσκευασίες, που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου με βελόνα, 2 ταμπόν με ανόπτισμα ή
- Συσκευασία 3 μηνών με 3 x 15 μεμονωμένες συσκευασίες, που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου με βελόνα, 2 ταμπόν με ανόπτισμα ή
- Συσκευασία τπλοποίησης για τπλοποίηση δόσης με 4 αριθμημένες τριπλές συσκευασίες διαφορετικού χρώματος:
  - κίτρινη, με τον αριθμό "1" (ημέρες θεραπείας 1, 3 και 5, ένδειξη σύριγγας 0,25 ml),
  - κόκκινη, με τον αριθμό "2" (ημέρες θεραπείας 7, 9 και 11, ένδειξη σύριγγας 0,5 ml)
  - πράσινη, με τον αριθμό "3" (ημέρες θεραπείας 13, 15 και 17, ένδειξη σύριγγας 0,75 ml)
  - μπλε, με τον αριθμό "4" (ημέρες θεραπείας 19, 21 και 23, ένδειξη σύριγγας 0,25, 0,5, 0,75 και 1 ml)

Κάθε τριπλή συσκευασία περιέχει 3 φιαλίδια κόνεως, 3 προγεμισμένες σύριγγες με διαλύτη, 3 προσαρμογείς φιαλιδίου με προπαιθεπημένη βελόνα και 6 ταμπόν με ανόπτισμα για τον καθαρισμό του δέρματος και των φιαλιδίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανασύσταση
Για την ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης ιντερφερόνης βήτα-1b που προορίζεται για ένεση, συνδέστε τον προσαρμογέα βελόνας με την προσαρτημένη βελόνα στο φιαλίδιο. Συνδέστε την προγεμισμένη σύριγγα με το διαλύτη στον προσαρμογέα φιαλιδίου και μεταφέρετε τα 1,2 ml του διαλύτη (διάλυμα χλωριούχου νατρίου 5,4 mg/ml (0,54% w/v) στο φιαλίδιο με το Betaferon. Διαλύστε πλήρως το φάρμακο χωρίς να ανακινήσετε.
Μετά την ανασύσταση, αντλήστε 1,0 ml από το φιαλίδιο μέσα στη σύριγγα για τη χορήγηση 250 μg Betaferon. Για την τπλοποίηση της δόσης στην αρχή της θεραπείας, αντλήστε τον αναπαχο όγκο, όπως δίνεται στην παράγραφο 4.2.
Αφαιρέστε τον προσαρμογέα με το προσαρτημένο φιαλίδιο, από την προγεμισμένη σύριγγα πριν την ένεση.
Το Betaferon μπορεί επίσης να χορηγηθεί με κατάλληλο αυτόματο ενεστήρα.
Έλεγχος πριν τη χρήση
Εξετάστε οπτικά το ανασυσταθέν προϊόν πριν το χρησιμοποιήσετε. Το ανασυσταθέν προϊόν είναι άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό και ελαφρά οπαλίζον έως οπαλίζον.
Να μη χρησιμοποιείτε το προϊόν εάν περιέχει συωματίδια ή εάν έχει αποχρωματισεί.
Απόρριψη
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/003/005
EU/1/95/003/006
EU/1/95/003/007
EU/1/95/003/008
EU/1/95/003/009
EU/1/95/003/010
EU/1/95/003/011
EU/1/95/003/012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Νοεμβρίου 1995
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Ιανουαρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Μάιος 2014
Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

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

Σημειώσεις

Σημειώσεις

Σημειώσεις

Οργάνωση - Γραμματεία

Deltasky Congress & Tours
Εθνικής Αμύνης 39, 15669 Παπάγου
Τηλ. 210-6850550
e mail: deltaskytrvl@yahoo.gr

Αλλάζοντας την εικόνα της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Ενεργή νόσος ή... Ενεργή ζωή;

> Σημαντική μείωση των υποτροπών έναντι της IFNB-1a SC*[2,3,4]

> Σημαντική μείωση στην προϋπάρχουσα αναπηρία έναντι της IFNB-1a SC σε 2 εγκριτικές μελέτες[1,2,4]

GR.ALE.15.01.01

Περιλαμβάνεται στη θετική λίστα συνταγογράφησης

genzyme
A SANOFI COMPANY

LEMTRADA®
alemtuzumab 12mg IV

Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα, Τηλ.: 210-9001830/888, Fax 210-994 4062
www.genzyme.com
©2013 Genzyme Corporation, a Sanofi company. All rights reserved.

*Ανταρσράδη 3-5ο υποδόριο χορηγούμενη

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος; 2. Coles AJ et al. N Engl J Med 2006;355:1786-801; 3. Cohen JA et al. Lancet 2012;380:1819-28; 4. Coles AJ et al. Lancet 2012;380:1829-39;
Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου.

Στην Υποτροπιάζουσα - Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ ΑΠΟ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ TECFIDERA[1]

Tecfidera®
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξατε στη σελίδα 18 του εντύπου. *Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα.*

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

biogen idec

TEC.AD/1.2015

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

GENESIS pharma