11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας

Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

18-21 Μαΐου 2017
Hotel Corfu Imperial Grecotel
Κέρκυρα

Χορηγούνται **16 μόρια** Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

www.neurology-symposium2017.gr

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Οργάνωση

ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Οργανωτική Επιτροπή

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Παντελής Σταθής

Γεώργιος Τάγαρης

Οργανωτικό-Συντονιστικό Γραφείο/ Γραμματεία

Συνεδριακή Α.Ε./Conferre S.A.
Λεωφ. Σταύρου Νιάρχου, 451 10, Ιωάννινα
Τηλ: +30 26510 68610, Φαξ: +30 26510 68611
E-mail: info@conferre.gr, Website: www.conferre.gr

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Χαιρετισμός

Αγαπητοί συνάδελφοι και φίλοι,

Η ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζει στο 11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας, που θα πραγματοποιηθεί στις 18-21 Μαΐου 2017 στην Κέρκυρα.

Σκοπός του συνεδρίου είναι να συνεχίσει την 10ετή εκπαιδευτική προσπάθεια, η επιτυχία της οποίας βασίζεται στην ενδελεχή συζήτηση κλινικών προβλημάτων από αναγνωρισμένους και έμπειρους κλινικούς ιατρούς κυρίως με τη μορφή της διαπραγμάτευσης ενός πολύπλοκου περιστατικού.

Το πρόγραμμα, το οποίο εστιάζει τόσο στις Κινητικές Διαταραχές όσο και στην Πολλαπλή Σκλήρυνση, εμπλουτίζεται και συμπληρώνεται από εργαστήρια όπου συμμετέχουν ενεργά όλοι οι εκπαιδευόμενοι αλλά και από μεμονωμένες διαλέξεις ομιλητών αναγνωρισμένου κύρους διεθνώς.

Σας ευχαριστούμε για τη παρουσία σας και σας ευχόμαστε εποικοδομητική διαμονή και ενεργή συμμετοχή στις εργασίες του συμποσίου.

Με εκτίμηση,

Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

Σπύρος Κονιτσιώτης
Καθηγητής Νευρολογίας
Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Αθόρυβη ΔΥΝΑΜΗ

Για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

Once-daily
AUBAGIO®
(teriflunomide) 14 mg tablets

SANOFI GENZYME

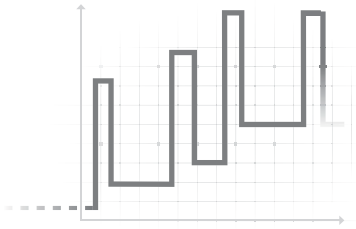
Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα,
Τηλ.: 210-9001830/888, Fax 210-9944062, www.sanofi.com

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου

GZGR.AUBA.16.02.0014

ΚΑΝΕΙ ΠΡΑΞΗ ΤΗΝ ΥΠΟΣΧΕΣΗ

για αλλαγή στην εικόνα της πολλαπλής σκλήρυνσης[2]



LEMTRADA®
alemtuzumab 12mg IV

SANOFI GENZYME

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

GZGR.LEMT.17.01.0014

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος; 2. Fox EJ, Arnold DL, Cohen JA, et al.Durable efficacy of alemtuzumab on clinical outcomes over 5 years in CARE-MS II with most patients free from treatment for 4 years. Presented at the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 7–10, 2015, Barcelona, Spain

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

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές
18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr
ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Γενικές πληροφορίες

Τόπος Διεξαγωγής του Συμποσίου

Hotel Corfu Imperial Grecotel
Τζαβρος - Κομμενο, Κερκυρα
Τ.Θ 130, ΤΚ-49083
Τηλ: +30 26610 88400

Χρόνος Διεξαγωγής

Έναρξη εργασιών: Πέμπτη, 18 Μαΐου 2017 και ώρα: 17.00
Λήξη εργασιών: Κυριακή, 21 Μαίου 2017 και ώρα 13.00

Επίσημη Γλώσσα

Η επίσημη γλώσσα του Συμποσίου θα είναι η **Ελληνική**.
Δεν προβλέπεται η ταυτόχρονη διερμηνεία των εισηγήσεων των προσκεκλημένων ομιλητών από τα αγγλικά στα ελληνικά.

Εγγραφή

Είδος Συμμετοχής	Εγγραφή
Ειδικευμένοι	€ 100
Ειδικευόμενοι	€ 80
Νοσηλευτές	Δωρεάν
Φοιτητές	Δωρεάν

Η εγγραφή περιλαμβάνει:
- Παρακολούθηση του επιστημονικού προγράμματος
- Επίσκεψη στην Εκθεσιακό Χώρο
- Συνεδριακό Υλικό (έντυπο υλικό του συνεδρίου, ταυτότητα εισόδου)
- Πιστοποιητικό παρακολούθησης

Μόρια Συμποσίου

Στο Συμπόσιο χορηγούνται **16 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME credits)** από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο. Θα γίνει χορήγηση ανάλογου αριθμού μορίων, βάσει των ωρών συμμετοχής-παρακολούθησης των εργασιών σύμφωνα με τις οδηγίες του Πανελλήνιου Ιατρικού Συλλόγου.

Γενικές πληροφορίες

Ομιλίες/Παρουσιάσεις - Τεχνική Γραμματεία Webcasting

Σύμφωνα με την εγκύκλιο του ΕΟΦ, όλοι οι ομιλητές που συμμετέχουν σε επιστημονικές εκδηλώσεις αντί της έγγραφης δήλωσης συμφερόντων θα πρέπει να αναφέρονται στην ομιλία τους, στη δεύτερη διαφάνεια της παρουσίασής τους (μετά ακριβώς από την πρώτη διαφάνεια η οποία αναφέρει τον τίτλο της ομιλίας τους), σε οποιαδήποτε σύγκρουση συμφερόντων αναφορικά με τους χορηγούς του Συμποσίου.

Ο χρόνος των ομιλιών θα πρέπει να τηρείται αυστηρά τόσο από τους ομιλητές όσο και από τους προεδρεύοντες και συντονιστές έτσι ώστε να μην στερείται από τους επόμενους ομιλητές και να διασφαλίζεται η ροή του προγράμματος.

Όλοι όσοι συμμετέχουν με ομιλία-παρουσίαση παρακαλούνται να παραδώσουν το υλικό της παρουσίασής τους (σε PowerPoint με USB/CD/DVD) στη Τεχνική Γραμματεία που θα λειτουργεί πλησίον της αίθουσας, από την προηγούμενη ημέρα ή τουλάχιστον 1 ώρα πριν την έναρξη της επιστημονικής ενότητας (προς επιβεβαίωση της λειτουργίας του ή/και προς επιδιόρθωση τεχνικών προβλημάτων).

Οι εργασίες του Συμποσίου θα μαγνητοσκοπηθούν και θα διατεθούν προς παρακολούθηση σε δεύτερο χρόνο μέσω της ιστοσελίδας του συνεδρίου:
http://www.neurology-symposium2017.gr/

Η ζωντανή αναμετάδοση θα γίνει με την ευγενική χορηγία των

Allergan

Roche

Γενικές πληροφορίες

Κονκάρδα

Με την παραλαβή του υλικού όλοι οι συμμετέχοντες θα λάβουν την ονομαστική τους κονκάρδα που θα φέρει ένα μοναδικό barcode. Οι κονκάρδες με το barcode θα πρέπει να σαρώνονται στο ειδικό μηχάνημα πριν από την είσοδο και κατά την έξοδο από τη συνεδριακή αίθουσα, για να καταγράφονται οι ώρες παρακολούθησης.

Σύμφωνα με την εγκύκλιο του ΕΟΦ, είναι **υποχρεωτική η παρακολούθηση ποσοστού 60% επί των συνολικών ωρών του επιστημονικού προγράμματος** για την παραλαβή της Βεβαίωσης Παρακολούθησης. Η επίδειξη της κονκάρδας θα είναι απαραίτητη καθ' όλη τη διάρκεια του Συμποσίου (καθώς και η παράδοση της για την παραλαβή της Βεβαίωσης Παρακολούθησης).

- Οι κονκάρδες με το barcode είναι μοναδικές και δεν μπορούν να αντικατασταθούν
- Θα γίνει χορήγηση ανάλογου αριθμού μορίων, βάσει των ωρών συμμετοχής παρακολούθησης των εργασιών σύμφωνα με τις οδηγίες του Πανελλήνιου Ιατρικού Συλλόγου.
- Στην καταμέτρηση των ωρών δεν προσμετρούνται τα Δορυφορικά Συμπόσια/Διαλέξεις και τα διαλείμματα.

Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης

Όλοι οι συμμετέχοντες θα κληθούν να συμπληρώσουν (ανώνυμα) το σχετικό Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης (υποχρεωτικής συμπλήρωσης λόγω μοριοδότησης) αναφορικά με την αξιολόγησή τους για την όλη διεξαγωγή και επιστημονική προσφορά του Συμποσίου.

Το ερωτηματολόγιο θα είναι διαθέσιμο και σε ηλεκτρονική μορφή.

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Hotel Corfu Imperial Grecotel
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Γενικές πληροφορίες

Ηλεκτρονικό Πρόγραμμα - Ηλεκτρονική Αξιολόγηση

Όλοι οι συμμετέχοντες μπορούν να έχουν πρόσβαση στο Ηλεκτρονικό Πρόγραμμα **“11th Symposium of Neurology”** και να αξιολογήσουν τις ομιλίες και τις ενότητες ηλεκτρονικά.

Χρησιμοποιήστε το ηλεκτρονικό πρόγραμμα του συνεδρίου **“11th Symposium of Neurology”** από όλες τις φορητές συσκευές (IOS, Android, Windows), αναζητήστε τους ομιλητές και τα θέματα που σας ενδιαφέρουν και επιλέξτε “Evaluation” για να αξιολογήσετε και να σχολιάσετε τα sessions και τις ομιλίες του Συμποσίου.

Κατεβάστε την εφαρμογή “11th Symposium of Neurology”

Available now on the App Store — https://goo.gl/8WJZCw

Get it on Google play — https://goo.gl/s4Ut3O

Download it from Website — https://goo.gl/BjbTlN

BETAFERON®
Use first, start strong,
for benefits that last *

BETAFERON® 250 μg
INTERFERON BETA-1b

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:
Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Γερμανία
Τοπικός αντιπρόσωπος του κατόχου αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα: Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ, Σωρού 18-20,151 25 Μαρούσι,
Τηλ: 2106187500, Fax: 2106187522
Τοπικός αντιπρόσωπος του κατόχου αδείας κυκλοφορίας στην Κύπρο: Novagem Ltd,Τηλ: 00357 22483858
Τμήμα Επιστημονικής Ενημέρωσης
Τηλ.: +30210 6187742, Fax: +30210 6187522
Email: medinfo.gr.cy@bayer.com

Βιβλιογραφικές Αναφορές:
"Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT.
Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Nov;85(11):1183-9."

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

Duodopa®

LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINAL GEL

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στην επόμενη σελίδα.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Μαρίνου Αντύπα 41-45, Νέο Ηράκλειο, 14121, Τηλ.: 214 4165555

abbvie

GR/DUO/0117/0017 Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία - Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)ΓΠ 32221 - ΦΕΚ Β' 1049/29.4.2013 και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Duodopa, 20 mg/ml + 5 mg/ml, εντερική γέλη. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 1 ml περιέχει 20 mg λεβοντόπα και 5 mg μονοϋδρική καρβιντόπα. 100 ml περιέχουν 2000 mg λεβοντόπα και 500 mg μονοϋδρική καρβιντόπα. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Εντερική γέλη. Γέλη υπόλευκου έως ελαφρώς κίτρινου χρώματος. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Θεραπευτική αγωγή προχωρημένης νόσου του Πάρκινσον που αποκρίνεται στη λεβοντόπα με σοβαρής μορφής κινητικές διακυμάνσεις και υπερ-/δυσκινησία όλα και διαθέσιμου συνδυασμού φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη νόσο του Πάρκινσον δεν έχουν δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το Duodopa είναι γέλη για συνεχή εντερική χορήγηση. Για μακρόχρονη χορήγηση, η γέλη θα πρέπει να χορηγείται με φορητή αντλία απευθείας στο δωδεκαδάκτυλο ή την εγγύς νήστιδα με χρήση μόνιμου σωλήνα *μέσω* διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας με έναν εξωτερικό διακοιλιακό σωλήνα και έναν εσωτερικό εντερικό σωλήνα. Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί η ραδιολογική γαστροεντεροδοστομία αν, για οποιοδήποτε λόγο, δεν είναι κατάλληλη η διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία. Η δημιουργία διακοιλιακής θύρας και οι ρυθμίσεις της δοσολογίας πρέπει να γίνονται σε συνεργασία με νευρολογική κλινική. Πριν τη δημιουργία μόνιμης διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας και την τοποθέτηση νητιδικού σωλήνα (PEG-J) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση προσωρινού ρινοδωδεκαδακτυλικού / ρινογνητιδικού σωλήνα για να εξακριβωθεί εάν ο ασθενής ανταποκρίνεται θετικά σε αυτή την μέθοδο θεραπείας. Σε περιπτώσεις που ο γιατρός θεωρεί πως δεν είναι απαραίτητη αυτή η διαδικασία, η δοκιμαστική φάση με το ρινογνητιδικό σωλήνα μπορεί να παραλειφθεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με την απευθείας τοποθέτηση του PEG-J. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται για τη βέλτιστη κλινική απόκριση για τον συγκεκριμένο ασθενή, πράγμα που σημαίνει τη μεγιστοποίηση του λειτουργικού ON-time κατά τη διάρκεια της ημέρας με την ελαχιστοποίηση του αριθμού και της διάρκειας των επεισοδίων OFF (βραδυκινησία) και με ελαχιστοποίηση του ON-time με εξουθενωτική δυσκινησία. Βλέπε τις συστάσεις στην ενότητα που αφορά τη *Δοσολογία*. Το Duodopa πρέπει αρχικά να χορηγείται ως μονοθεραπεία. Αν απαιτείται, μπορούν να χορηγούνται ταυτοχρόνως και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη νόσο του Πάρκινσον. Για τη χορήγηση του Duodopa θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η CADD-legacy 1400 αντλία (CE 0473). *Μαζί με την αντλία προσφέρεται επίσης και εγχειρίδιο οδηγών που αφορούν τη χρήση της φορητής αντλίας.* Η θεραπευτική αγωγή με Duodopa χρησιμοποιώντας μόνιμο σωλήνα, μπορεί να διακόπτεται οποτεδήποτε με απόσυρση του σωλήνα και επιτρέποντας την επούλωση του τραύματος. Η αγωγή θα πρέπει τότε να συνεχίζεται με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χορηγούνται από το στόμα, μεταξύ των οποίων είναι και οι λεβοντόπα-καρβιντόπα. *Δοσολογία*: Η συνολική δόση/ημέρα του Duodopa αποτελείται από τρεις εξατομικευμένες δόσεις την πρωινή δόση εφόδου, τη συνεχή δόση συντήρησης και επιπλέον δόσεις εφόδου (bolus) που χορηγούνται για περίπου 16 ώρες. Οι θήκες με το φάρμακο προορίζονται για μία μόνο χρήση και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 16 ώρες, ακόμα και αν έχει μείνει φαρμακευτικό προϊόν. Μην επαναχρησιμοποιείτε μια ανοιγμένη θήκη. Προς το τέλος του χρόνου φύλαξης η γέλη ενδέχεται να καταστεί ελαφρώς κίτρινη. Αυτό δεν επηρεάζει τη συγκέντρωση του φαρμάκου, ούτε τη θεραπεία. Πρωινή δόση: Η πρωινή δόση εφόδου χορηγείται από την αντλία για να επιτευχθεί ταχέως το επίπεδο θεραπευτικής δόσης (εντός 10-30 λεπτών). Η δόση θα πρέπει να βασίζεται πάνω στην προηγούμενη πρωινή δόση λεβοντόπα που χορηγήθηκε στον ασθενή + τον όγκο για πλήρωση του σωλήνα. Η συνολική πρωινή δόση είναι συνήθως 5-10 ml, που αντιστοιχεί με 100-200 mg λεβοντόπα. Η συνολική πρωινή δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 ml (300 mg λεβοντόπα). Συνεχής δόση συντήρησης: Η δόση συντήρησης ρυθμίζεται κατά βήματα των 2 mg/ώρα (0,1 ml/ώρα). Η δόση πρέπει να υπολογίζεται ανάλογα με την προηγούμενη ημερήσια λήψη λεβοντόπα από τον ασθενή. Όταν διακόπτονται συμπληρωματικά φάρμακα, η δόση του Duodopa πρέπει να ρυθμίζεται. Η συνεχής δόση συντήρησης ρυθμίζεται ατομικά. Πρέπει να διατηρείται εντός του εύρους 1-10 ml/ώρα (20-200 mg λεβοντόπα/ώρα) και συνήθως είναι 2-6 ml/ώρα (40-120 mg λεβοντόπα/ώρα). Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200 ml (Βλέπε παράγραφο 4.4). Σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται υψηλότερη δόση. Παράδειγμα: Ημερήσια πρόσληψη λεβοντόπα ως Duodopa: 1640 mg/ημέρα. Πρωινή δόση εφόδου: 140 mg = 7 ml (εξαιρουμένου του όγκου για πλήρωση του εντερικού σωλήνα) Συνεχής δόση συντήρησης: 1500 mg/ημέρα. 1500 mg/ημέρα: 20 mg/ml = 75 ml Duodopa την ημέρα. Η πρόσληψη υπολογίζεται για 16 ώρες: 75 ml/16 ώρες = 4,7 ml/ώρα. Επιπλέον δόσεις εφόδου: Χορηγούνται ανάλογα με τις απαιτήσεις εάν ο ασθενής γίνει υποκινητικός κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η επιπλέον δόση πρέπει να ρυθμίζεται για κάθε ασθενή, συνήθως 0,5-2,0 ml. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί υψηλότερη δόση. Εάν η ανάγκη για επιπλέον δόσεις εφόδου υπερβεί τις 5 την ημέρα θα πρέπει να αυξηθεί η δόση συντήρησης. Μετά την αρχική ρύθμιση των δόσεων, εντός μερικών εβδομάδων θα πρέπει να πραγματοποιούνται πιο λεπτές ρυθμίσεις της πρωινής δόσης εφόδου, της δόσης συντήρησης και των επιπλέον δόσεων εφόδου. Εφόσον απιολογείται ιατρικά, το Duodopa μπορεί να χορηγείται και κατά τη διάρκεια της νύχτας. *Παρακολούθηση της αγωγής:* Τυχόν ξαφνική επιδείνωση στην ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή με υποτροπιάζουσες κινητικές διακυμάνσεις πρέπει να οδηγήσει στην υποψία ότι το άπω μέρος του σωλήνα έχει μετατοπισθεί από το δωδεκαδάκτυλο/τη νήστιδα στο στομάχι. Η θέση του σωλήνα πρέπει να εξακριβώνεται με ακτινογραφία και το άκρο του σωλήνα πρέπει να επανατοποθετείται στο δωδεκαδάκτυλο/τη νήστιδα. Ειδικοί πληθυσμοί: *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Duodopa στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της προχωρημένης νόσου του Πάρκινσον που αποκρίνεται στη λεβοντόπα με σοβαρής μορφής κινητικές διακυμάνσεις και υπερ-/δυσκινησία. *Γηριατρικός πληθυσμός:* Υπάρχει αξιόλογη εμπειρία στη χρήση λεβοντόπα-καρβιντόπα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι δόσεις για όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου του γηριατρικού πληθυσμού, εξατομικεύονται με την τιτλοποίηση. *Ηπατική/νεφρική δυσλειτουργία:* Δεν υπάρχουν μελέτες φαρμακοκινητικής για την καρβιντόπα και τη λεβοντόπα σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Η δοσολογία του Duodopa εξατομικεύεται με την τιτλοποίηση στη βέλτιστη δράση (που αντιστοιχεί σε βελτιοποιημένες εκθέσεις του πλάσματος στη λεβοντόπα και την καρβιντόπα για τον κάθε ασθενή). Ως εκ τούτου, η πιθανή επίδραση της έκπτωσης της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας στην έκθεση στην λεβοντόπα και καρβιντόπα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά την τιτλοποίηση της δόσης. Η τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να διεξάγεται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία (Βλέπε παράγραφο 4.4). Διακοπή θεραπευτικής αγωγής: Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά σε περίπτωση που απαιτείται απότομη μείωση της δόσης ή εάν καταστεί απαραίτητο να διακοπεί η αγωγή με Duodopa, ιδιαίτερα όταν στους ασθενείς χορηγούνται και αντιψυχωσικά (Βλέπε παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση που υπάρχουν *υπόνοιες* για άνοια ή έχει ήδη γίνει *διάγνωση* άνοιας με μειωμένη ουδό σύγχυσης, ο χειρισμός της αντλίας του ασθενούς πρέπει να γίνεται μόνο από το νοσηλευτικό προσωπικό ή κάποιο φροντιστή. Όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί μία θήκη, αυτή πρέπει να συνδέεται με τη φορητή αντλία και το σύστημα να συνδέεται με το ρινοδωδεκαδακτυλικό σωλήνα ή το δωδεκαδακτυλικό/νητιδικό σωλήνα για χορήγηση, σύμφωνα με τις οδηγίες. **4.3 Αντενδείξεις:** Το Duodopa αντενδείκνυται σε ασθενείς με: - υπερευαισθησία στη λεβοντόπα, την καρβιντόπα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 - γλαύκωμα κλειστής γωνίας - σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια - σοβαρή καρδιακή αρρυθμία - οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο - μη εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) και εκλεκτικοί τύπου Α αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης αντενδείκνυνται για χρήση με το Duodopa. Οι αναστολείς αυτοί πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Duodopa. Το Duodopa μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με τη συνιστώμενη από τον παραγωγό δόση ενός αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) που είναι εκλεκτικός στη μονοαμινοξειδάση τύπου Β (π.χ., selegiline HCl) (Βλέπε παράγραφο 4.5). - καταστάσεις στις οποίες αντενδείκνυνται αδρενεργικά, π.χ. φαιοχρωμοκύττωμα, υπερθυροεοειδισμός και σύνδρομο του Cushing. Δεδομένου ότι η λεβοντόπα μπορεί να ενεργοποιήσει το κακοήθες μελάνωμα, το Duodopa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αδιάγνωστες όποιπες δερματικές βλάβες ή ιστορικό μελανώματος. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Διάφορες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις παρακάτω αφορούν γενικά την λεβοντόπα και, επομένως, αφορούν επίσης και το Duodopa. - Το Duodopa δεν συνιστάται ως θεραπευτική αγωγή για τις εξωπυραμιδικές αντιδράσεις της προκαλούμενες από φάρμακα. - Η θεραπευτική αγωγή με Duodopa πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσο, βρογχικό άσθμα, ηπατική, νεφρική ή ενδοκρινική νόσο, ή ιστορικό πεπτικού έλκους ή σπασμών. - Σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου οι οποίοι έχουν υπολειμματικές κολπικές κομβικές ή κοιλιακές αρρυθμίες, η καρδιακή λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή κατά την περίοδο των αρχικών ρυθμίσεων στις δόσεις. - Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Duodopa πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για τυχόν ανάπτυξη ψυχικών αλλαγών, κατάθλιψης με τάσεις αυτοκτονίας καθώς και άλλων σοβαρών ψυχικών αλλαγών. Ασθενείς με ψυχώσεις στο παρελθόν ή το παρόν πρέπει να υποβάλλονται σε αγωγή με προσοχή. - Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιψυχωσικών με ιδιότητες αποκλεισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης, ιδιαίτερα των ανταγωνιστών των υποδοχέων D2 πρέπει να γίνεται με προσοχή, και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για απώλεια της αντιπαρκινσονικής δράσης ή επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων (Βλέπε παράγραφο 4.5). - Ασθενείς με χρόνιο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας μπορούν να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με το Duodopa με προσοχή, εφόσον η ενδοφθάλμια πίεση ελέγχεται επαρκώς και ο ασθενής παρακολουθείται προσεκτικά για αλλαγές στην ενδοφθάλμια πίεση. - Το Duodopa μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση. Επομένως το Duodopa πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι παίρνουν επίσης και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση (Βλέπε παράγραφο 4.5). - Η λεβοντόπα έχει συσχετιστεί με υπνηλία και επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον και επομένως απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων (Βλέπε παράγραφο 4.7). - Έχει αναφερθεί σύμπλοκο συμπτωμάτων το οποίο μοιάζει με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (ΝΚΣ) το οποίο συμπεριλαμβάνει μυϊκή δυσκαμψία, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, ψυχικές αλλαγές (π.χ. εκνευρισμό, σύγχυση, κώμα) και αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση στον ορό, όταν αντιπαρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα αποσύρθηκαν απότομα. Σπάνια έχουν παρατηρηθεί ραβδομυόλυση, ως δευτερογενής του νευροληπτικού κακοήθους συνδρόμου, ή σοβαρές δυσκινησίες σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν μειώνονται ή διακόπτονται απότομα οι δόσεις συνδυασμού Λεβοντόπα/ καρβιντόπα, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής λαμβάνει αντιψυχωσικά. Δεν έχει αναφερθεί ούτε ΝΚΣ ούτε και ραβδομυόλυση σε σχέση με το Duodopa. - Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανάπτυξη διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων. Οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να γνωρίζουν ότι μπορεί να εκδηλωθούν συμπτώματα διαταραχών συμπεριφοράς που αφορούν σε διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων, συμπεριλαμβανομένης της παθολογικής χαρτοπαιξίας, της αυξημένης λίμπιντο και της υπεροεξουαλικότητας, των παρορμητικών δαπανών ή αγορών, της υπερβολικής και παρορμητικής κατανάλωσης φαγητού σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της ντοπαμίνης και/ή ντοπαμινεργικές θεραπείες, που περιέχουν λεβοντόπα, συμπεριλαμβανομένου του Duodopa. Εάν αναπτυχθούν τέτοια συμπτώματα συνιστάται επαναξιολόγηση της θεραπείας. - Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος από το γενικό πληθυσμό. Ζητούσα, δεν είναι σαφές κατά πόσο ο αυξημένος κίνδυνος που παρατηρείται οφείλεται στην ίδια τη νόσο του Πάρκινσον ή σε άλλους παράγοντες, όπως τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον. Κατά συνέπεια, όταν χρησιμοποιείται το Duodopa για οποιαδήποτε ένδειξη, συνιστάται στους ασθενείς και τους παρόχους να εξετάζουν για μελανώματα σε τακτή βάση. Ιδανικά, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση του δέρματος από κατάλληλα ειδικευμένα άτομα (π.χ. δερματολόγους) κατά περιοδικά διαστήματα. - Εάν απαιτείται γενική αναισθησία, η θεραπεία με το Duodopa μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα επιτρέπεται στον ασθενή να παίρνει υγρά και φαρμακευτικά προϊόντα από το στόμα. Εάν η θεραπευτική αγωγή πρέπει να διακοπεί προσωρινά, το Duodopa μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στην ίδια δόση όπως και προηγουμένως, μόλις επιτραπεί η λήψη υγρών από το στόμα. - Η δόση του Duodopa μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί προς τα κάτω προς αποφυγή δυσκινησιών προκαλούμενων από τη λεβοντόπα. - Κατά την εκτεταμένη θεραπευτική αγωγή με Duodopa συνιστάται η περιοδική αξιολόγηση της ηπατικής, αιμοποιητικής, καρδιαγγειακής και νεφρικής λειτουργίας. - Το Duodopa περιέχει υδραζίνη, ένα προϊόν αποικοδόμησης της καρβιντόπα που μπορεί να είναι γονοτοξικό και ενδεχομένως καρκινογόνο. Η μέση συνιστώμενη ημερήσια δόση του Duodopa είναι 100 ml, στην οποία περιέχονται 2 g λεβοντόπα και 0,5 g καρβιντόπα. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200 ml. Σε αυτή τη δόση περιέχεται ποσό υδραζίνης ισοδύναμης με μία μέση έκθεση μέχρι και 4 mg/ημέρα, με μέγιστη αυτή των 8 mg/ημέρα. Η κλινική σημασία αυτής της έκθεσης στην υδραζίνη δεν είναι γνωστή. - Προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στο άνω μέρος της κοιλίας μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολίες στην εκτέλεση γαστροστομίας ή νητιδοστομίας. - Οι επιπλοκές, οι οποίες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά, περιλαμβάνουν το πίλημα, την εντερική απόφραξη, τη διάβρωση στην περιοχή εμφυτεύματος/έλκος, την εντερική αιμορραγία, την εντερική ισχαιμία, την εντερική απόφραξη, την εντερική διάτρηση, τον εγκολεασμό, την παγκρεατίτιδα, την περιτονίτιδα, το πνευμοπεριτόναιο και τη μετεγχειρητική λοίμωξη τραύματος. Τα πιλήματα είναι διαπηρημένες απολιθώσεις δύσπεπτων ουσιών (όπως οι μη είπεπτες ίνες λαχανικών ή φρούτων) στην εντερική οδό. Τα περισσότερα πιλήματα απαντούν στο στομάχι, αλλά πιλήματα μπορούν να βρεθούν οπουδήποτε στην εντερική οδό. Το πίλημα γύρω από το στόμιο του νητιδικού σωλήνα ενδέχεται να λειτουργήσει ως σημείο απαγωγής για την εντερική απόφραξη ή το σχηματισμό εγκολεασμού. Το κοιλιακό άλγος ενδέχεται να είναι σύμπτωμα των παραπάνω επιπλοκών. Ορισμένα συμβάντα ενδέχεται να έχουν σοβαρές εκβάσεις, όπως η χειρουργική επέμβαση ή/και ο θάνατος. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να ενημερώνουν τον γιατρό τους, στην περίπτωση που εμφανίσουν κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με τα παραπάνω συμβάντα. - Μειωμένη ικανότητα χειρισμού του συστήματος (αντλία, συνδέσεις σωλήνων) μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές. Σε τέτοιες περιπτώσεις το πρόσωπο που έχει αναλάβει τη φροντίδα του ασθενούς (π.χ. νοσοκόμα, βοηθός νοσοκόμα ή στενός συγγενής) πρέπει να βοηθάει τον ασθενή. - Η ξαφνική ή σταδιακή επιδείνωση της βραδυκινησίας μπορεί να αποτελεί ένδειξη απόφραξης στη συσκευή για οποιοδήποτε λόγο και πρέπει να διερευνάται. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Duodopa. Οι κάτωθι αλληλεπιδράσεις είναι γνωστές από τον γενικό συνδυασμό λεβοντόπα/ καρβιντόπα. Απαιτείται προσοχή κατά τη σύγχρονη χορήγηση του Duodopa όταν αυτή γίνεται με τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα: Αντιυπερτασικά: Έχει σημειωθεί συμπτωματική ορθοστατική υπόταση όταν στη θεραπευτική αγωγή ασθενών οι οποίοι ήδη λαμβάνουν αντιυπερτασικά προστίθενται συνδυασμοί λεβοντόπα και κάποιου αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δοσολογίας των αντιυπερτασικών. Αντικαταθλιπτικά: Υπάρχουν σπάνιες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και της δυσκινησίας, ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης χορήγησης τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και σκευασμάτων καρβιντόπα/ λεβοντόπα. Αντιχολινεργικά: Τα αντιχολινεργικά μπορεί να δρουν συνεργικά με τη λεβοντόπα προς μείωση του τρόμου. Η συνδυασμένη όμως χρήση μπορεί να επιδεινώσει μη φυσιολογικές ακούσιες κινήσεις. Τα αντιχολινεργικά μπορεί να μειώσουν τις ενέργειες της λεβοντόπα με την καθυστέρηση της απορρόφησής της. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης του Duodopa. Αναστολείς της κατεχολο-Ο-μεθυλο-τρανσφεράσης (COMT) (τολκαπόνη, εντακαπόνη): Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων της κατεχολο-Ο-μεθυλο-τρανσφεράσης (COMT) και του Duodopa μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της λεβοντόπα. Η δόση του Duodopa μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης (ορισμένα αντιψυχωσικά, π.χ. φαινοθειαζίνες, βουτυροφανόνες και η ρισπεριδόνη και τα αντιεμετικά, π.χ. η μετοκλοπραμίδη), βενζοδιαζεπίνες, ισονιαζίδη, φαινυτοΐνη και παπαβερίνη μπορεί να μειώσουν τη θεραπευτική δράση της λεβοντόπα. Οι ασθενείς που παίρνουν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μαζί με το Duodopa πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για τυχόν απώλεια θεραπευτικής απόκρισης. Το Duodopa μπορεί να λαμβάνεται ταυτοχρόνως με τη συνιστώμενη δόση ενός αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης που είναι εκλεκτικός στη μονοαμινοξειδάση τύπου Β (για παράδειγμα υδροχλωρική σελεγιλίνη). Η δόση της λεβοντόπα μπορεί να χρειαστεί μείωση όταν προστίθεται ένας εκλεκτικός αναστολέας μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) τύπου Β. Η ταυτόχρονη χρήση σελεγιλίνης και λεβοντόπα-καρβιντόπα έχει συσχετιστεί με σοβαρή ορθοστατική υπόταση. Η αμανταδίνη έχει συνεργική δράση με τη λεβοντόπα και μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λεβοντόπα. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει ρύθμιση της δόσης του Duodopa. Τα συμπαθητικομιμητικά μπορεί να αυξάνουν τις καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λεβοντόπα. Η λεβοντόπα σχηματιζεί χηλική ένωση με το σίδηρο στο γαστρεντερικό σωλήνα οδηγώντας σε μειωμένη απορρόφηση της λεβοντόπα. Καθώς η λεβοντόπα είναι ανταγωνιστική με ορισμένα αμινοξέα, η απορρόφηση της λεβοντόπα μπορεί να διαταράσσεται σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της χορήγησης αντιόξινων και Duodopa στη βιοδιαθεσιμότητα της λεβοντόπα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Duodopa μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η λεβοντόπα και η καρβιντόπα μπορεί να προκαλέσουν ζάλη και ορθοστατική υπόταση. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση και τη χρήση μηχανημάτων. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται Duodopa και οι οποίοι παρουσιάζουν υπνηλία ή/ και επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν την οδήγηση και δραστηριότητες κατά τις οποίες η διαταραγμένη εγρήγορση μπορεί να θέσει τους ίδιους ή άλλους σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. ο χειρισμός μηχανημάτων) μέχρι την υποχώρηση των υποτροπιαζόντων επεισοδίων και της υπνηλίας, βλέπε επίσης παράγραφο 4.4. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο και σημειώνονται συχνά με το σύστημα Duodopa περιλαμβάνουν ναυτία και δυσκινησία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη συσκευή και το θεραπευτικό χειρισμό και σημειώνονται συχνά με το σύστημα Duodopa περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, επιπλοκές στην εισαγωγή της συσκευής, υπερβολικό κοκκιώδη ιστό, ερύθημα στην περιοχή της τομής, μετεγχειρητική λοίμωξη τραύματος, έκκριμα μετά από το θεραπευτικό χειρισμό, άλγος μετά από το θεραπευτικό χειρισμό και αντίδραση στην θέση της ιατρικής πράξης. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν νωρίς στις μελέτες, έπεται από τη διαδικασία της διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας και κατά τη διάρκεια των πρώτων 28 ημερών. **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το Duodopa:** Η ασφάλεια του Duodopa συγκρίθηκε με το πρότυπο από τον στόματος σκεύασμα λεβοντόπα/καρβιντόπα (100 mg/25 mg) σε ένα σύνολο 71 ασθενών με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον, οι οποίοι συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διπλά εικονική, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων. Πρόσθετες πληροφορίες για την ασφάλεια συλλέχθηκαν σε μια ανοικτή μελέτη 12 μηνών σε 354 ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον και σε ανοικτές μελέτες επέκτασης. Για την εξαγωγή συνολικών συμπερασμάτων σχετικά με τις σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση τους ασθενείς που έλαβαν Duodopa σε όλες τις μελέτες, ανεξάρτητα από το σχεδιασμό της μελέτης (διπλά τυφλή ή ανοικτή). Για την εξαγωγή συνολικών συμπερασμάτων σχετικά με τις σχετιζόμενες με τη συσκευή και το θεραπευτικό χειρισμό ανεπιθύμητες ενέργειες από όλες τις μελέτες πραγματοποιήθηκε μια άλλη ανάλυση με βάση τους ασθενείς που έλαβαν Duodopa ή εικονική γέλη μέσω PEG-J, ανεξάρτητα από το σχεδιασμό της μελέτης (διπλά τυφλή ή ανοικτή). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο, το θεραπευτικό χειρισμό και τη συσκευή βάσει των συχνοτήτων εμφάνισης κατά τη θεραπεία, ανεξάρτητα από την αιτιολογική σχέση, και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν κατά τη χρήση μετά την έγκριση του Duodopa, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δεδομένα Ανεπιθύμητων Ενεργειών που Προέρχονται από Κλινικές Μελέτες και την Εμπειρία μετά την Κυκλοφορία

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Πολύ Συχνές[α] (≥ 1/10)	Συχνές[α] (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές[β] (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες[β] (≥ 1/10.000 έως <1/1.000)	Συχνότητα μη γνωστή Μετά την Κυκλοφορία
Σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες					
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σωματικό βάρος μειωμένο	Σωματικό βάρος αυξημένο, Επίπεδα αμινοξέων αυξημένα (μεθυλμαλονικό οξύ αυξημένο), Ομοκυστεΐνη αίματος αυξημένη, Όρεξη μειωμένη, Έλλειψη βιταμίνης Β6, Έλλειψη βιταμίνης Β12			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος, Κατάθλιψη, Αϋπνία	Ανώμαλα όνειρα, Διέγερση, Συγχυτική κατάσταση, Ψευδαίσθηση, Παρορμητική συμπεριφορά[γ], Ψυχωσική διαταραχή, Προσβολές άπνου, Διαταραχή ύπνου	"Επιτυχής" αυτοκτονία, Άνοια, Αποπροσανατολισμός, Ευφορική συναισθηματική διάθεση, Φόβος, Γενετήσια ορμή αυξημένη (Βλέπε παράγραφο 4.4), Εφιάλτης, Απόπειρα αυτοκτονίας	Σκέψη μη φυσιολογική	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσκινησία, Νόσος Πάρκινσον	Ζάλη, Δυστονία, Κεφαλαλγία, Υπαισθησία, Φανόμενο On- Off, Παραισθησία, Πολυνευροπάθεια, Υπνηλία, Συγκοπή, Τρόμος	Ataξία, Σπασμός, Διαταραχή βάδισης		
Οφθαλμικές διαταραχές			Βλεφαρόσπασμος, Διπλωπία, Ισχαιμική οπτική νευροπάθεια, Όραση θαμπή		
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακός ρυθμός ανώμαλος	Αίσθημα παλμών		
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση	Υπέρταση, Υπόταση	Φλεβίτιδα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσαθωρακίου		Δύσπνοια, Άλγος του στοματοφάρυγγα, Πνευμονία από εισρόφηση	Θωρακικό άλγος, Δυσφωνία	Αναπνοή μη φυσιολογική	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, Δυσκοιλιότητα	Διάταση της κοιλίας, Διάρροια, Ξηροστομία, Δυσγευσία, Δυσπεψία, Δυσφαγία, Μετεωρισμός, Έμετος	Υπερέκκριση σιέλου	Τριγμός των οδόντων, Δυσχρωματισμός σιέλου, Γλωσσοδυνία, Λόξιγγας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Δερματίτιδα από επαφή, Υπεριδρωσία, Οίδημα περιφερικό, Κνησμός, Εξάνθημα	Αλωπεκία, Ερύθημα, Κνίδωση	Δυσχρωματισμός, Ιδρώτα, Κακόηθες μελάνωμα (Βλέπε παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί, Αυχενάλγία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Ακράτεια ούρων, Κατακράτηση ούρων	Χρωματουρία	Πριαπισμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, Άλγος, Εξασθένιση	Αίσθημα κακουχίας		
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πτώση				
Σχετιζόμενες με τη συσκευή και το θεραπευτικό χειρισμό ανεπιθύμητες ενέργειες					
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μετεγχειρητική λοίμωξη τραύματος	Κυτταρίτιδα της θέσης τομής, Λοίμωξη μετά από θεραπευτικό χειρισμό	Μετεγχειρητικό απόστημα		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος	Κοιλιακή δυσφορία, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Περιτονίτιδα διαπυητική, Πνευμοπεριτόναι ο	Πλήμμα (Βλέπε παράγραφο 4.4), Κολίτιδα ισχαιμική, Ισχαιμία του γαστρεντερικού, Απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα, Παγκρεατίτιδα, Αιμορραγία του λεπτού εντέρου, Εγκολεασμός, Έλκος του λεπτού εντέρου, Έλκος του παχέος εντέρου		Διάτρηση του στομάχου, Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, Ισχαιμία του λεπτού εντέρου, Διάτρηση του λεπτού εντέρου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερβολικός κοκκιώδης ιστός				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Επιπλοκές από τοποθέτηση συσκευή[δ]	Παρεκτόπιση της συσκευής, Απόφραξη της συσκευής			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Ερύθημα στην περιοχή της τομής, Έκκριμα μετά από θεραπευτικό χειρισμό, Άλγος μετά από θεραπευτικό χειρισμό, Αντίδραση στην θέση ιατρικής πράξης	Επιπλοκή στομίας, Άλγος της θέσης τομής, Ειλεός μετεγχειρητικός, Επιπλοκή μετά από θεραπευτικό χειρισμό, Δυσφορία μετά από θεραπευτικό χειρισμό, Αιμορραγία μετά από θεραπευτικό χειρισμό			

[α] Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές. Οι συχνότητες που αναγράφονται αντανακλούν τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών και είναι ανεξάρτητες από την αιτιολογία που έχει ανατεθεί από τον ερευνητή.

[β] Παρατηρούμενες με το Duodopa ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες δεν υπάρχει εκτίμηση των συχνοτήτων. Οι συχνότητες που αναγράφονται βασίζονται σε ιστορικά δεδομένα για από στόματος λεβοντόπα/καρβιντόπα.

[γ] Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων: Παθολογική χαρτοπαιξία, αυξημένη γενετήσια ορμή και υπερεξουαλικότητα, παρορμητικές δαπάνες ή αγορές, υπερβολική και παρορμητική κατανάλωση φαγητού μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της ντοπαμίνης και/ή άλλες ντοπαμινεργικές θεραπείες που περιέχουν λεβοντόπα, συμπεριλαμβανομένου του Duodopa (Βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

[δ] Οι επιπλοκές από την τοποθέτηση της συσκευής ήταν μια συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια τόσο για το ρινονητιδικό σωλήνα όσο και για τον PEG-J. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε ταυτόχρονα με 1 ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες για το ρινονητιδικό σωλήνα: στοματοφαρυγγικό άλγος, κοιλιακή διάταση, κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, άλγος, ερεθισμός του λαιμού, κάκωση του γαστρεντερικού σωλήνα, αιμορραγία του οισοφάγου, άγχος, δυσφαγία, και έμετος. Για τον PEG-J, αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε ταυτόχρονα με 1 ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός, ή πνευμοπεριτόναιο. Άλλες μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μαζί με τις επιπλοκές από την τοποθέτηση της συσκευής περιλάμβαναν: κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δωδεκαδακτυλικό έλκος, αιμορραγία από δωδεκαδακτυλικό έλκος, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, γαστρίτιδα διαβρωτική, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, περιτονίτιδα, πνευμοπεριτόναιο, έλκος λεπτού εντέρου.

Παρεκτόπιση του εντερικού σωλήνα προς τα πίσω μέσα στο στομάχι ή απόφραξη της συσκευής οδηγεί στην εκ νέου εμφάνιση των κινητικών διακυμάνσεων. Οι ακόλουθες πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρονται σύμφωνα με τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA) έχουν παρατηρηθεί με από του στόματος λεβοντόπα/καρβιντόπα και θα μπορούσαν να εκδηλωθούν με το Duodopa:

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες Ενέργειες που Παρατηρούνται με Από Του Στόματος Levodopa/Carbidopa

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)	Πολύ σπάνιες (> 1/100.000 έως 1/10.000)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμολυτική αναιμία	Ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Τρισμός, Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (βλέπε παράγραφο 4.4)	
Οφθαλμικές διαταραχές	Σύνδρομο Horner, Μυδρίαση, Κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αγγειοοίδημα, Henoch-Schönlein πορφύρα	

Εργαστηριακές τιμές: Έχουν αναφερθεί οι εξής εργαστηριακές ανωμαλίες με τη θεραπευτική αγωγή λεβοντόπα/ καρβιντόπα και επομένως πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χορήγηση του Duodopa σε ασθενείς με: αυξημένο ουρικό οξ.ωτο, αλκαλικές φωσφατάσες, S-AST, S-ALT, LDH, χολερυθρίνη, σάκχαρο αίματος, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, θετική δοκιμασία Coombs, και μειωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη. Έχουν αναφερθεί λευκοκύτταρα, βακτηρίδια και αίμα στα ούρα. Οι λεβοντόπα/ καρβιντόπα, και επομένως και το Duodopa, μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα όταν χρησιμοποιηθεί εμβαπτιζόμενη ταινία για τον έλεγχο της κετόνης στα ούρα. Η αντίδραση αυτή δεν τροποποιείται με το βρασμό του δείγματος ούρων. Η χρήση μεθόδων οξειδάσης γλυκόζης μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα για γλυκοζουρία. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε. Μαρίνου Αντύπα 41-45, 141 21 Νέο Ηράκλειο, Τηλ.: +30 214 4165 555. Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο: Lifepharma (ZAM) Ltd, Αγίου Νικολάου 8, 1055 Λευκωσία, Τηλ.: +357 22 34 7440. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Στην Ελλάδα: 44420/28-6-2010. Στην Κύπρο: 19725. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Στην Ελλάδα: **Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:** 2 Νοεμβρίου 2005. **Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:** 28 Ιουνίου 2010. Στην Κύπρο: **Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:** 24 Οκτωβρίου 2005. **Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:** 04 Αυγούστου 2010. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 09/2016.

Τρόπος διάθεσης: Με ιατρική συνταγή.

DUODOPA ENT.GEL (20+5)MG/ML BTx7BAGSx100ML: N.T.: 579.72€ **Λ.Τ.:** 731.29€

Στην Υποτροπιάζουσα - Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ ΑΠΟ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ TECFIDERA[1]

Tecfidera®

(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξατε στις σελίδες 36-37 του εντύπου. *Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα.*

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

Biogen

TEC.AD/5.2015

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

GENESIS pharma

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και Θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Πέμπτη, 18 Μαΐου 2017

17: 00-18:00 Αφίξεις - Εγγραφές

18:00-18:30 Καλοσώρισμα Προέδρου - Εισαγωγή

Περιήγηση στην θεματολογία του Συμποσίου
Σ. Κονιτσιώτης

18.30-19.00 Η Κέρκυρα με τα μάτια του Edward Lear (1812 - 1888)
Κ. Σουέρεφ

19:00-19:30 Αξιολόγηση της τεχνολογίας υγείας με έμφαση στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και την νόσο Πάρκινσον
Ν. Μανιαδάκης

19:30 -20:30 Εγκέφαλος και Νους: Ποιος είναι η Μαριονέτα και ποιός ο Μαριονετοπαίκτης
G. Paxinos

21.00 Εναρκτήρια Δεξίωση

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Παρασκευή, 19 Μαΐου 2017

1η ενότητα Προεδρείο: **Κ. Σπανάκη - Α. Λεονάρδος**

09:00-10:00 Άτυπος παρκινσονισμός
Μ. Σταμέλου

10.00-10.30 Η σημειολογία του Τρόμου - Προσέγγιση του ασθενή με τρόμο - Τα σύνδρομα ιδιοπαθούς τρόμου
Γ. Τάγαρης

10.30-11.00 Κλινικοί φαινότυποι της νόσου Πάρκινσον: Πόσο μπορούν να βοηθήσουν στην κλινική μας πράξη
Π. Στάθης

11.00-11.30 Διάλειμμα Καφέ

2η ενότητα Προεδρείο: **Γ. Τάγαρης - Ζ. Κατσαρού**

11.30-12.00 Υπάρχει "αντίσταση" στη λεβοντόπα και πως μπορεί να υπερνικηθεί
Σ. Κονιτσιώτης

12.00-12.30 Προσέγγιση του ασθενή με δυστονία
Κ. Σπανάκη

12.30-13.30 **Debate:** Πότε η νόσος Πάρκινσον θεωρείται "προχωρημένη";
Π. Στάθης - Σ. Κονιτσιώτης
Εισαγωγή**: Ζ. Κατσαρού**

13.30-17.00 Μεσημβρινή Διακοπή - Ελαφρύ γεύμα

17.00-17.30 Καφές

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Παρασκευή, 19 Μαΐου 2017

3η ενότητα Προεδρείο: **Γ. Τάγαρης - Π. Στάθης**

17.30-18.00 Η αντιμετώπιση του freezing of gait (FOG) στη νόσο του Parkinson
Μ. Σταμέλου

Specifar
A Teva Company

18.00-18.30 Στοχεύοντας στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών με προχωρημένη νόσο Πάρκινσον μέσω της Συνεχούς Ντοπαμινεργικής Διέγερσης
Κ. Σπανάκη

abbvie

4η ενότητα Προεδρείο: **Π. Στάθης - Γ. Τάγαρης**

18.30-19.00 Αυτοάνοσες και παρανεοπλασματικές κινητικές διαταραχές
Μ. Μποσταντζοπούλου

19.00-19.30 Υπερκινητικές διαταραχές (video session)
Aurelie Meneret

5η ενότητα Προεδρείο: **Μ. Μποσταντζοπούλου - Σ. Κονιτσιώτης**

19.30-21.00 **Expert Panel**
Υπάρχει σχέση του Ιδ. Τρόμου με την Πάρκινσον;
Α. Λεονάρδος

Νόσος Πάρκινσον και Άνοια με σωμάτια Lewy: διαφορετικές νόσοι;
Λ. Στεφανής

Νέα Φάρμακα : Έχουν μέλλον οι COMT αναστολείς;
Πόσο σημαντική είναι η προσφορά της νέας μορφής λεβοντόπα;
Ζ. Κατσαρού

Εντερική χλωρίδα, κάπνισμα, καφές, ουρικό οξύ και νόσος Πάρκινσον
Β. Κουκούνη

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο, 20 Μαΐου 2017

1η ενότητα Προεδρείο: **Μ. Αναγνωστούλη - Κ. Βουμβουράκης**

09:00-09:45 Η διερεύνηση των Εγκεφαλικών Κυκλωμάτων της Συναισθηματικής Αναγνώρισης προσώπων σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση
Π. Πατρικέλης

09.45-10.15 Προιούσα MS - τι κάνουμε θεραπευτικά;
Ε. Δαρδιώτης

10.15-10.45 Προγνωστικοί δείκτες ανταπόκρισης στην θεραπεία
Δ. Παπαδόπουλος

10.45-11.15 Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις για έναρξη αγωγής στην Πολλαπλή Σκλήρυνση
Δ. Μητσικώστας

GENESIS pharma

11.15-11.30 Διαλειμμα καφέ

2η ενότητα Προεδρείο: **Κ. Κυλιντηρέας - Σ. Γκατζώνης**

11.30-12.15 Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges
C. Gasperini

12.15-13.00 Long Term Management in Multiple Sclerosis
H. Wiendl
Προεδρείο: **Κ. Κυλιντηρέας**

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

13.00-13.30 Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας στην Πολλαπλή Σκλήρυνση
Ν. Φάκας
Σχολιαστής: **Δ. Μητσικώστας**

SANOFI GENZYME

13.30-14.00 Διαδραστική διαχείριση περιστατικών
Ν. Φάκας

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και Θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο, 20 Μαΐου 2017

14:00-14:30 **Workshop**
Ο ρόλος της απώλειας του εγκεφαλικού όγκου στην Πολλαπλή Σκλήρυνση
Προεδρείο: **Ν. Φάκας**

Ομιλητής: **Χ. Μπακιρτζής**

14.30-17.00 Μεσημβρινή Διακοπή

17:00-17.30 Καφές

3η Ενότητα Προεδρείο: **Ι. Μυλωνάς - Δ. Παπαδόπουλος**

17.30-18.00 Εγκυμοσύνη και Πολλαπλή Σκλήρυνση, Θεραπευτικός Αλγόριθμος
Κ. Σπανάκη

18.00-18.30 Αντι-MOG παθήσεις: μια νέα νοσολογική οντότητα
Μ. Αναγνωστούλη

18.30-19.00 Επαναπροσδιορίζοντας το ταξίδι της Πολλαπλής Σκλήρυνσης
Ι. Μυλωνάς

4η Ενότητα Προεδρείο: **Ν. Φάκας - Σ. Κονιτσιώτης**

19.00-19.30 Κριτική θεώρηση του υπάρχοντος θεραπευτικού αλγορίθμου: πόσο νόημα έχει ο διαχωρισμός σε φάρμακα α' και β' γραμμής
Μ. Παντζαρής

19.30-20.00 Κριτική των μελετών των θεραπειών της Πολλαπλής Σκλήρυνσης
Ν. Τριανταφύλλου

20.00-20.30 Θεραπευτικές αβεβαιότητες στην Πολλαπλή Σκλήρυνση
N. Evangelou

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Επιστημονικό Πρόγραμμα

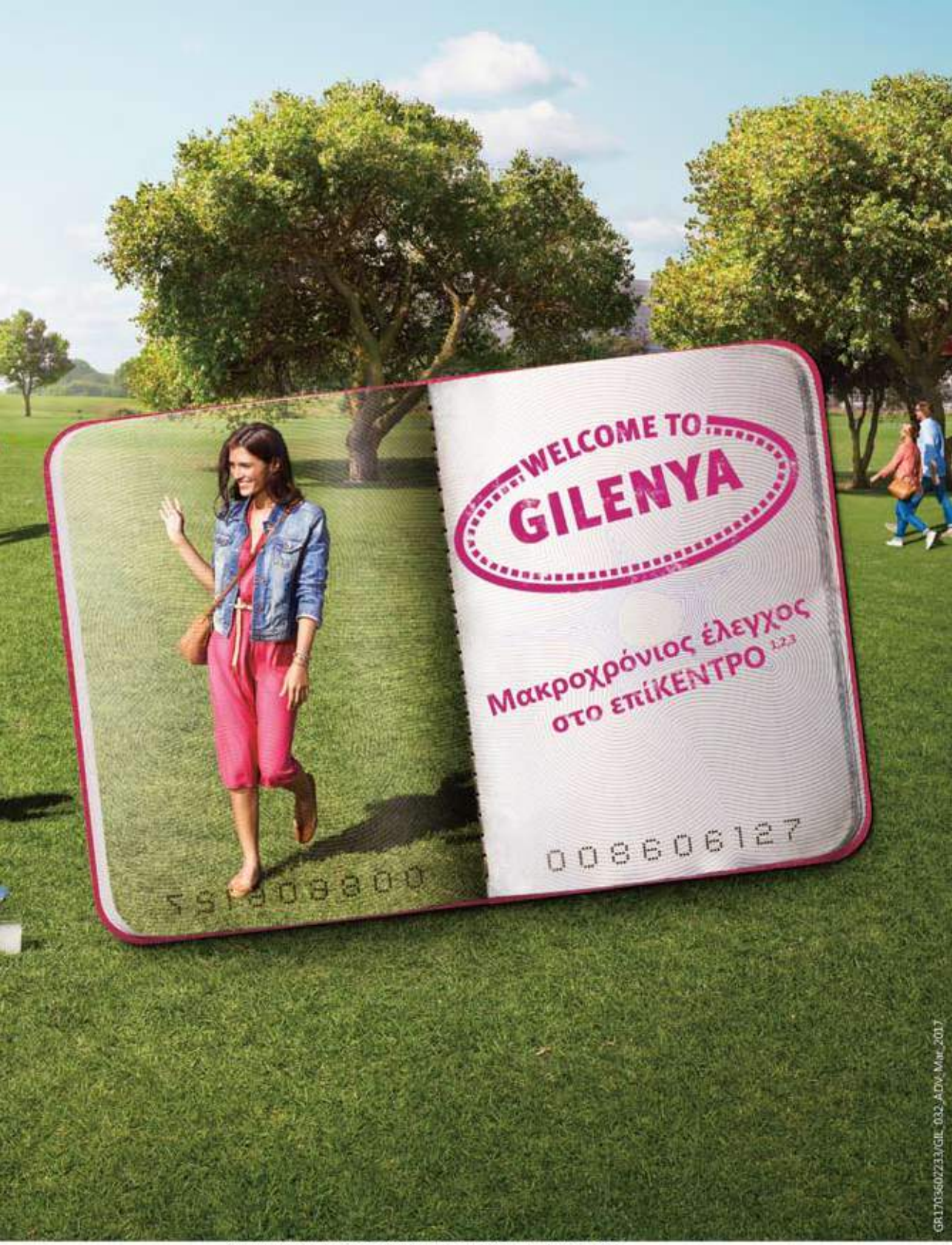
Κυριακή, 21 Μαΐου 2017

Workshops

09:00-11:00 Η θέση της σπινθηρογραφικής ντοπαμινεργικής απεικόνισης (DaT SPECT) εγκεφάλου στο διαγνωστικό αλγόριθμο των παρκινσονικών κινητικών διαταραχών
Σ. Τσιούρης

11:00-13:00 **Νευροδιεγέρτες - Workshop** Medtronic
Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στη νόσο του Πάρκινσον και τις άλλες κινητικές διαταραχές: Νεότερα δεδομένα
Π. Στάθης

Η αντιμετώπιση της γενικευμένης σπαστικότητας σε άτομα με Σκλήρυνση κατά πλάκας, με εμφύτευση αντλίας μπακλοφαίνης. Κριτήρια επιλογής ασθενών
Κ. Πετροπούλου



GR1703602233/GIL_032_ADV_Mar_2017

NOVARTIS

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στην ΠΧΠ στις επόμενες σελίδες
1.Cohen et al. Ongoing Safety and Effectiveness: An Interim Analysis of Long-Term fingolimod treatment, poster P3.057 presented at AAN 2016, 2.Derfuss et al.The ACROSS study: Long-term efficacy of fingolimod in patients with RRMS (follow-up at 10 years) P1215 ECTRIMS 2016, 3.Cohen et al Long-term efficacy of fingolimod treatment in relapsing-remitting patients who did not respond to interferon treatment P1212 ECTRIMS 2016

GILENYA® (fingolimod)

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές
18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

Nikolaos Evangelou 19
Clinical Associate Professor in Neurology, University of Nottingham, Hon Consultant Neurologist, Nottingham University Hospital, NHS Trust

Claudio Gasperini 18
Neurologist, Department of Neurosciences, S.Camillo-Forlanini Hospital, Teacher of Neurology, University La Sapienza, Rome

Aurelie Meneret 17
Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux, Département des Maladies du Système Nerveux, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

George Paxinos 15
Scientia Professor, NHMRC Senior Principal Research Fellow, Neuroscience Research Australia

Heinz Wiendl 18
Head of Department, Chair Department of Neurology, University Hospital Muenster

Μαρία Αναγνωστούλη 18, 19
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Κωνσταντίνος Βουμβουράκης 18
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστρικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Στυλιανός Γκατζώνης 18
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστρικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Ευθύμιος Δαρδιώτης 18
Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Ζωή Κατσαρού 16, 17
Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Σπυρίδων Κονιτσιώτης 15, 16, 17, 19
Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Βασιλική Κουκούνη 17
Νευρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Αθήνα

Κωνσταντίνος Κυλιντηρέας 18
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές
18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

Αθανάσιος Λεονάρδος **16, 17**
Νευρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Νίκος Μανιαδάκης **15**
Καθηγητής & Διευθυντής Τομέα Διοίκησης & Οργάνωσης Υπηρεσιών Υγείας, ΕΣΔΥ, Οικονομικά της Υγείας και Διοίκηση Επιχειρήσεων, BSc, MSc, PhD

Δήμος Μητσικώστας **18**
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστρικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Χρήστος Μπακιρτζής **19**
Νευρολόγος, Υποψήφιος Διδάκτωρ Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Σεβαστή Μαρία Μποσταντζοπούλου **17**
Καθηγήτρια Νευρολογία, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ιωάννης Μυλωνάς **19**
Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας

Μάριος Παντζαρής **19**
Senior Consultant Neurologist, Head of Neurology Clinic C, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Associate Professor, The Cyprus School of Molecular Medicine, Cyprus

Δημήτριος Παπαδόπουλος **18, 19**
Νευρολόγος - Νευροανοσολόγος, Υπεύθυνος Ιατρείου Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Ιατρικό Αθηνών Παλαιού Φαλήρου, Αθήνα

Παναγιώτης Πατρικέλης **18**
Κλινικός Νευροψυχολόγος - Ψυχοθεραπευτής, Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Χειρουργικής της Επιληψίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Αθήνα

Κωνσταντίνα Πετροπούλου **20**
Συντονίστρια Διευθύντρια, Β' Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης, Αθήνα

Κωνσταντίνος Σουέρεφ **15**
Διδάκτωρ Αρχαιολογίας, Αρχαιολόγος, Προϊστάμενος Εφορείας Αρχαιοτήτων Ιωαννίνων

Κλειώ Σπανάκη **16, 17, 19**
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Παντελής Στάθης **16, 17, 20**
Νευρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Mediterraneo, Αθήνα

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές
18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

Μαρία Σταμέλου **16, 17**
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Marburg, Γερμανία, Υπεύθυνη Τμήματος Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, Νοσοκομείο "Υγεία", Αθήνα

Λεωνίδας Στεφανής **17**
Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διευθυντής Εργαστηρίου Νευροεκφυλιστικών Νόσων, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ακαδημία Αθηνών, Αθήνα

Γεώργιος Τάγαρης **16, 17**
Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

Νικόλαος Τριανταφύλλου **19**
Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Σπυρίδων Τσιούρης **20**
Πυρηνικός Ιατρός, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Νικόλαος Φάκας **18, 19**
Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

AZILECT®

rasagiline 1mg 10 tabs

Εργαζόμαστε

*με γνώμονα την προσφορά ποιοτικών και αποτελεσματικών λύσεων για την νόσο **Parkinson***

Specifar

A Teva Company

28ης Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, Αθήνα, ΤΚ: 123 51,
Τηλ.: 210 54 01 500, Fax: 210 54 01 600, info@specifar.gr

www.specifar.gr

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και Θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

Χορηγοί

abbvie

Allergan

Bayer

MAVROGENIS

Coloplast

FarmaSyn SA PHARMACEUTICALS

GE imagination at work

GENESIS pharma

Medtronic

MERCK

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

Pfizer ESSENTIAL HEALTH

Roche

SANOFI GENZYME

Specifar A Teva Company

ST. JUDE MEDICAL

THE NEW DIRECTION IN DBS

Experience the St. Jude Medical Infinity™ DBS System

SJM.com

ST. JUDE MEDICAL

CE marking does not necessarily indicate regulatory approval status for all markets. Please refer to the instructions for use for a full listing of indications, contraindications, warnings and precautions.

Brief Summary: Prior to using these devices, please review the Instructions for Use for a complete listing of indications, contraindications, warnings, precautions, potential adverse events and directions for use.

Unless otherwise noted, ™ indicates that the name is a trademark of, or licensed to, St. Jude Medical or one of its subsidiaries. ST. JUDE MEDICAL and the nine-squares symbol are trademarks and service marks of St. Jude Medical, Inc. and its related companies.
© 2016 St. Jude Medical, Inc. All Rights Reserved.

EM-ESSFN-0816-0003 I Item approved for international use only.

Once-daily
AUBAGIO®
(teriflunomide) 14 mg tablets

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
AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης. Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος ανοιχτού μπλε έως γαλάζιου, σχήματος πενταγώνου, 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 αγωγή ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ). (παρακαλείσθε να ανατρέξετε 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 άπαξ ημερησίως. Ειδικοί πληθυσμοί: *Ηλικιωμένος πληθυσμός:* Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. *Νεφρική δυσλειτουργία:* Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3). *Ηπατική δυσλειτουργία:* Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της τεριφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως μικρότερα των 10 ετών για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το AUBAGIO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης στη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη και μετά την ολοκλήρωσή της, εφόσον το επίπεδό της στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6). Ασθενείς με σοβαρές καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS. Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή σοβαρή αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι αυτή να υποχωρήσει (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη επαρκής κλινική εμπειρία για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Ασθενείς με σοβαρή υποπρωτεϊναιμία, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Παρακολούθηση: *Πριν την αγωγή:* Πριν την έναρξη της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: ● Η αρτηριακή πίεση ● Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT/SGPT) ● Ο πλήρης αριθμός κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος και του αριθμού αιμοπεταλίων. *Κατά τη διάρκεια της αγωγής:* Κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: ● Η αρτηριακή πίεση ● Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT/SGPT) ● Η μέτρηση του πλήρους αριθμού κυττάρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις) κατά τη διάρκεια της αγωγής. Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης: Η τεριφλουνομίδη απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 μήνες έως ότου η συγκέντρωση στο πλάσμα να φθάσει κάτω από 0,02 mg/l, αν και λόγω των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ασθενών, η κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα ενδέχεται να διαρκέσει έως και 2 χρόνια. Μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης μπορεί να εφαρμοστεί ανά πάσα στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της τεριφλουνομίδης (βλ. παράγραφο 4.6 και 5.2 για τις διαδικαστικές λεπτομέρειες). Ηπατικές επιδράσεις: Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου ημήνου της αγωγής. Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη - κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες ή όπως ενδείκνυται από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκουρόχρωμα ούρα. Σε αυξήσεις της ALT (SGPT) μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαία. Η θεραπεία με τεριφλουνομίδη πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης· πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με τεριφλουνομίδη εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τιμές υψηλότερες από 3 φορές το ULN). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων των ηπατικών ενζύμων όταν λαμβάνουν τεριφλουνομίδη και πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία ηπατικής νόσου. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες οινοπνευματωδών. Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δέσμευση εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της λευκωματίνης, οι μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Η τεριφλουνομίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καταστάσεις σοβαρής υποπρωτεϊναιμίας. Αρτηριακή πίεση: Κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με τεριφλουνομίδη και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Λοιμώξεις: Η έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ανοσοτροποποιητικής δράσης του AUBAGIO, εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και να αξιολογηθούν εκ νέου τα οφέλη έναντι των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή άνθρακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λοιμώξεων σε έναν ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις δεν πρέπει να ξεκινούν αγωγή με AUBAGIO μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης/των λοιμώξεων. Η ασφάλεια του AUBAGIO σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι γνωστή, καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικά προσυμπτωματικός έλεγχος για φυματίωση. Στους ασθενείς που είναι θετικοί κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο για φυματίωση, πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία με AUBAGIO. Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα: Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) στις κλινικές δοκιμές με τεριφλουνομίδη. Ωστόσο, η ILD που είναι μια δυνητικά θανατηφόρος διαταραχή, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία. Η ILD ενδέχεται να συμβεί οξέως κατά τη διάρκεια της θεραπείας· ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστορικό ILD όταν αντιμετωπίστηκαν με λεφλουνομίδη. Πνευμονικά συμπτώματα, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν αιτία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Αιματολογικές επιδράσεις: Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει των αριθμό των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.8). Ως μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής με AUBAGIO πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνεται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις). Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία, καθώς και σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή με κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εάν εμφανιστούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παραπάνω) για τη μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα. Σε περιπτώσεις σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και άλλων μυελοκατασταλτικών αγωγών και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης. Δερματικές αντιδράσεις: Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (συμπεριλαμβάνεται το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, αναφέρθηκαν επίσης πολύ σπάνιες περιπτώσεις Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (σύνδρομο DRESS). Η χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση ελκώδους στοματίτιδας. Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους, οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell), η τεριφλουνομίδη και οποιαδήποτε άλλη πιθανόν σχετιζόμενη αγωγή πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει άμεσα μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτεθούν στην τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.3). Περιφερική νευροπάθεια: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν AUBAGIO (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του AUBAGIO. Ωστόσο, υπήρξε μια ευρεία ποικιλομορφία στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει AUBAGIO εμφανίσει επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης. Εμβολιασμός: Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεοαντιγόνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με αναμνηστικά αντιγόνα (επανέκθεση) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται. Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες: Δεδομένου ότι η λεφλουνομίδη αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, δε συνιστάται η συγχορήγηση τεριφλουνομίδης με λεφλουνομίδη. Η συγχορήγηση με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελετών ασφάλειας, στις οποίες η τεριφλουνομίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ιντερφερόνη β ή οξική γλατιραμέρη για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφάλειας, αλλά παραπτρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομίδης. Η μακροχρόνια ασφάλεια αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί. Αλλαγή της θεραπείας από ή σε AUBAGIO: Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με ιντερφερόνη β ή με οξική γλατιραμέρη, δεν απαιτείται περίοδος αναμονής κατά την έναρξη της τεριφλουνομίδης μετά από χορήγηση ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, ή κατά την έναρξη της ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, μετά από τεριφλουνομίδη. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης, εφόσον το AUBAGIO άρχισε αμέσως μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από ναταλιζουμάμπη σε AUBAGIO. Βάσει της ημίσειας ζωής της φινγκολιμόδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου τα λεμφοκύτταρα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή $t_{1/2}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημίσειων ζωών (περίπου 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη άλλων θεραπειών θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο AUBAGIO. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. Λακτόζη Δεδομένου ότι τα δισκία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομίδη: Η κύρια οδός βιομεταχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορέων: Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg άπαξ ημερησίως για 22 ημέρες) ριφαμπικίνης (επαγωγέας των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορέων εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη [P-gp] και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδη (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδη κατά 40% περίπου. Η ριφαμπικίνη και άλλοι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP και επαγωγείς μεταφορέων, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και το υπερικό (βάλσαμο St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη. *Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας:* Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομίδη να μην αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα, διότι αυτό προκαλεί ταχείαι και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, εκτός εάν επιδιώκεται ταχεία απομάκρυνση. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός αφορά στη διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης ή/και στη γαστρεντερική διαπίδυση της τεριφλουνομίδης. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της τεριφλουνομίδης με άλλες ουσίες: *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP2C8: ρεπαγλινίδη:* Σημειώθηκε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της ρεπαγλινίδης (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινίδη, η πακλιταξέλη, η πιογλιταζόνη ή η ροσιγλιταζόνη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο από του στόματος αντισυλληπτικό: 0,03 mg*

αιθινυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη: Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC_{0-24} της αιθινυλοιστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) καθώς και της C_{max} και της AUC_{0-24} της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της τεριφλουνομίδης δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται ή προσαρμόζεται η θεραπεία των από του στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την τεριφλουνομίδη. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP1A2: καφεΐνη* Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης επέφεραν μείωση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δοπαλοξεπίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στη βαρφαρίνη*: Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τεριφλουνομίδη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) όταν η τεριφλουνομίδη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχορηγείται με τεριφλουνομίδη, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):* Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της κεφακλόρης (κατά 1,43 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η τεριφλουνομίδη συγχορηγείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζυλοπενικιλλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη. *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα της BCRP ή/και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OATP1B1/B3):* Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της ροσουβαστατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε έκδηλη επίδραση αυτής της αύξησης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγάσης HMG-CoA. Για τη ροσουβαστατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχορήγησης με τεριφλουνομίδη. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγάσης HMG-Co (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατεγλινίδη, ρεπαγλινίδη, ριφαμπικίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και να εξετάζεται η μείωση της δόσης των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Χρήση σε άνδρες: Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της αγωγής με τεριφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3). Εγκυμοσύνη: Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τεριφλουνομίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να συζητούν με το θεράποντα ιατρό τυχόν προθέσεις διακοπής ή αλλαγής της μεθόδου αντισύλληψης που χρησιμοποιούν. Η ασθενής πρέπει να πληροφορείται ότι, σε περίπτωση καθυστέρησης της εμμήνου ρύσης ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας που εγείρει υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμήνου ρύσης, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τεριφλουνομίδη, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, η λήψη του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται και συνιστάται να γίνει η διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης για την ταχύτερη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l (βλ. παρακάτω): Εάν δεν εφαρμοστεί διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, τα επίπεδα τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l για μέσο διάστημα 8 μηνών, ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτούνται έως και 2 χρόνια για τη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 ημερών. Εάν και στις δύο μετρήσεις η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, δεν αναμένεται κίνδυνος για το έμβρυο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση δειγμάτων, απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπό του (βλ. παράγραφο 7). Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης Μετά τη διακοπή της αγωγής με τεριφλουνομίδη: • χολεστυραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστυραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, εάν η δόση των 8 g, τρεις φορές την ημέρα, δεν είναι καλώς ανεκτή, • εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα κάθε 12 ώρες για διάστημα 11 ημερών. Ωστόσο, ανεξάρτητα από τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης που θα εφαρμοστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να γίνει επιβεβαίωση με δύο χωριστές εξετάσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 14 ημερών, ενώ απαιτείται περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/l έως τη γονιμοποίηση. Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και η κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόνι ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης. Θηλασμός: Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τεριφλουνομίδης στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, οι γυναίκες που θηλάζουν δεν πρέπει να λαμβάνουν τεριφλουνομίδη. Γονιμότητα: Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα δεν καταδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, δεν αναμένεται επίδραση στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Το AUBAGIO δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Συνολικά 2267 ασθενείς εκτέθηκαν στην τεριφλουνομίδη (1155 σε τεριφλουνομίδη 7 mg και 1112 σε τεριφλουνομίδη 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045 και 1002 ασθενείς στις ομάδες τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία μελέτη σύγκρισης με άλλη δραστική ουσία (110 ασθενείς σε καθεμία 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 αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τεριφλουνομίδη σε ασθενείς με ΠΣ. Η συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που λάμβαναν τεριφλουνομίδη μία φορά ημερησίως. Εντός αυτού του πληθυσμού ασφάλειας, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη ήταν οι εξής: πονοκέφαλος, διάρροια, αυξημένες τιμές ALT, ναυτία και αλωπεκία. Γενικά, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η αλωπεκία ήταν ήπιας έως μέτριας μορφής, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ως προς την τεριφλουνομίδη 7 mg ή 14 mg σε ≥1% υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, 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)· σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)· πολύ σπάνιες (<1/10.000)· μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις (βλ. παράγραφο 4.4)		Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτιδα,Στοματικός έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τραχειοφυτία των ποδιών		Σοβαρές λοιμώξεις συπεριλαμ-βανομένης της σηψαιμίας[α]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), Αναιμία	Ήπιας μορφής θρομβοπενία (αιμοπετάλια <100 G/l)		Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όμοιες ή όμμες) συπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	Υπεραισθησία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια		
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών			
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Διάμεση πνευμο-νοπάθεια*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Έμετος, Οδονταλγία			Παγκρεατίτιδα, Στοματίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα, Ακμή			Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις[α]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολυουρία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Άλγος			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση αμινοτρα-νοφεράσης της αλανίνης (ALT) (βλ. παράγραφο 4.4)	Αύξηση της γ-γλουταμιλτρανσφεράσης (GGT) (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (βλ. παράγραφο 4.4), Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλων (βλ. παράγραφο 4.4), Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Μετατραυματικός πόνος		

*: Μόνο βάσει των δεδομένων για τη λεφλουνομίδη α: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: *Αλωπεκία*: Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λέπτυνση των τριχών, μειωμένη πυκνότητα της τριχοφυΐας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υφής των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τεριφλουνομίδη 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως

κατά τους πρώτους 6 μήνες και υποχώρησαν στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τεριφλουνομίδη 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω αλωπεκίας ήταν 1,3% στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. *Επιδράσεις στο ήπαρ*: Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες προέκυψαν τα εξής:

Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εισαγωγή - 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 TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τεριφλουνομίδη απ' ότι στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της αγωγής. Ο χρόνος υποχώρησης κυμάνθηκε από μήνες έως και χρόνια. *Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση*: Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες τεκμηριώθηκαν 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% των 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 2,0% 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 των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. *Αιματολογικές επιδράσεις*: Μια μέση μείωση που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετερόφιλων 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 αγωγής, αλλά σε μειωμένα επίπεδα (μικρότερη από 15% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (<10%) ήταν λιγότερο έκδηλη. *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 λάμβαναν τεριφλουνομίδη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 898 ασθενείς) στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 898) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς. *Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*: Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τεριφλουνομίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας). *Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*: Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

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

4.9 Υπερδοσολογία: Συμπτώματα: Δεν υπάρχει 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 χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλώς ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεστυραμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεστυραμίνη ή ο ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες, εάν απαιτείται κάτι τέτοιο για λόγους ανοχής (βλ. παράγραφο 5.2). **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA31. Μηχανισμός δράσης: Η τεριφλουνομίδη είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHO-DH), που απαιτείται για τη *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης. Ως συνέπεια, η τεριφλουνομίδη μειώνει τον πολλαπλασιασμό των διαιρούμενων κυττάρων που χρειάζονται τη *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η τεριφλουνομίδη ασκεί τη θεραπευτική της δράση στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά διαμεσολαβείται από ένα μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις: *Ανοσοποιητικό σύστημα*: Επιδράσεις στον αριθμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η τεριφλουνομίδη 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του 0,3 x 10^9/l, η οποία σημειώθηκε κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής και τα επίπεδα αυτά διατηρήθηκαν μέχρι το τέλος της αγωγής. *Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT*: Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδελεχή μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η τεριφλουνομίδη σε μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης δεν έδειξε δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ τεριφλουνομίδης και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντιστοίχιση ήταν 3,45 ms, με το ανώτατο όριο του 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms. *Επίδραση στη λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων*: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φωσφόρου ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα τεριφλουνομίδης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση στη νεφρική σωληναριακή απέκκριση και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της σπειραματικής διήθησης. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχτηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άπαξ ημερήσιες δόσεις τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg σε ασθενείς με ΥΠΣ. Συνολικά 1088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) τεριφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n= 363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (91,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (3,9%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4 με 36,2% των ασθενών να έχουν βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50˙ 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά 1169 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) τεριφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n= 389) για μεταβλητό διάστημα αγωγής που ολοκλήρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (0,8%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (1,7%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4. Βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την αρχική αξιολόγηση: χωρίς δεδομένα. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50˙ 298 ασθενείς (25,5%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,0 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (67,2%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Κύρια Αποτελέσματα (για την εγκεκριμένη δόση, πληθυσμός ITT)

	Μελέτη TEMSO		Μελέτη TOWER	
	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο
N	358	363	370	388
Κλινικές Εκβάσεις				
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
Διαφορά κινδύνου (CI95%)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Ελεύθεροι υποτροπών εβδομάδα 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Λόγος κινδύνου (CI95%)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Λόγος κινδύνου (CI95%)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Λόγος κινδύνου (CI95%)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Τελικά σημεία MRI				
Μεταβολή στο BOD εβδομάδα 108[(1)]	0,72	2,21	Δεν μετρήθηκε	
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	67%***			
Μέσος Αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI95%)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/απεικόνιση	0,75	2,46		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI95%)	69%, (59%˙ 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο
(1) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υπόπυκνες στις T2 και T1) σε ml

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου: Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και το χρόνο έως την 3μηνη διατηρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας σε μια υποομάδα ασθενών στην TEMSO (n=127) με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεφάλου. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια ανάλυση υπομάδας στην TOWER αφού δεν ελήφθησαν δεδομένα MRI. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε ένα πλήρες και επαρκές σχήμα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) ιντερφερόνης β, έχοντας τουλάχιστον μία υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία και τουλάχιστον 9 υπόπυκνες βλάβες στις T2 σε MRI κρανίου ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα μη μεταβληθέν ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών το προηγούμενο έτος όπως συγκρίνονται με τα προηγούμενα 2 έτη. Η μελέτη TOPIC ήταν μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις άπαξ ημερήσιες δόσεις τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg για έως και 108 εβδομάδες σε ασθενείς με ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο απομυελίνωσης (μέσος όρος ηλικίας 32,1 έτη). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δεύτερου κλινικού

επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τεριφλουνομίδης ή εικονικό φάρμακο (n=197). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε διάστημα 2 ετών ήταν 35,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24,0% στην ομάδα της τεριφλουνομίδης 14 mg (πηλίκο κινδύνου: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087).Τα αποτελέσματα της μελέτης TOPIC επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) (περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό απομυελινωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο). Η αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης συγκρίθηκε με αυτή της υποδόριας ιντερφερόνης β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 μg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαιοποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όποιο από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με αιτίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψης της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα ιντερφερόνης β1α ήταν 30 από τους 104 (28,8%), με τις αιτίες να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες (21,2%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο (1%). Η τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την ιντερφερόνη β1α ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (τεριφλουνομίδη 14 mg έναντι ιντερφερόνης β-1α, p=0,595). Παιδιατρικός πληθυσμός: Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας από τη γέννησή τους έως μικρότερα των 10 ετών στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πολλαπλή σκλήρυνση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Απορρόφηση: Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης. Σύμφωνα με τις μέσες προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίστηκαν από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης προσεγγίζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης] και ο εκτιμώμενος λόγος άθροισης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον. Κατανομή: Η τεριφλουνομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκωματίνη και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Ωστόσο, αυτό αποτελεί πιθανότατα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουραίων. Βιομετασχηματισμός: Η τεριφλουνομίδη μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξείδωση, η N-ακετυλίωση και η σύζευξη με θειικά. Αποβολή: Η τεριφλουνομίδη απεκκρίνεται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η τεριφλουνομίδη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση έκκριση. Σε διάστημα 21 ημερών, το 60,1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα (37,5%) και τα ούρα (22,6%). Μετά τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τεριφλουνομίδης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή $t_{1/2}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κάθαρση της τεριφλουνομίδης είναι 30,5 ml/h. *Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης: Χολεστυραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας* Η αποβολή της τεριφλουνομίδης από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης που μετρήθηκαν στο πλαίσιο μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης με 8 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με τεριφλουνομίδη κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεντρώσεων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα και με τη χολεστυραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της τεριφλουνομίδης και τη χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 52% στο τέλος της ημέρας 1, κατά 91% στο τέλος της ημέρας 3, κατά 99,2% στο τέλος της ημέρας 7 και κατά 99,9% με την ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επιλογή μεταξύ των 3 διαδικασιών αποβολής εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα). Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα: Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης 7 έως 14 mg. Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών: *Φύλο, Ηλικιωμένοι, Παιδιατρικοί ασθενείς*: Ορισμένες πηγές ενδογενούς μεταβλητότητας αναγνωρίστηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΠΣ βάσει της ανάλυσης PopPK: ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, φυλή και επίπεδα λευκωματίνης και χολερυθρίνης. Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων παραμένει περιορισμένη (≤31%). *Ηπατική δυσλειτουργία* Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους για διάστημα 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα, έδειξε ότι η τοξικότητα εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, στα λεμφοειδή όργανα, στη στοματική κοιλότητα/γαστρεντερική οδό, στα αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Αναιμία, μειωμένοι αριθμοί αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς λοιμώξεις, συσχετίστηκαν με τις επιδράσεις στο μυελό των οστών ή/και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις αντανακλούν τον βασικό τρόπο δράσης της ουσίας (αναστολή των διαιρούμενων κυττάρων). Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο. Η τεριφλουνομίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* θεωρήθηκε έμμεση επίδραση οφειλόμενη στην ανομοιογένεια της δεξαμενής νουκλεοτιδίων που προκύπτει από τη φαρμακολογία της αναστολής της DHO-DH. Ο ελάσσων μεταβολίτης TFMA (4-τριφθορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε μεταλλαξιογένεση και κλαστογένεση *in vitro* αλλά όχι *in vivo*. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς. Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε στους αρουραίους, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της τεριφλουνομίδης στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν υπήρξαν εξωτερικές δυσπλασίες στους απογόνους αρσενικών αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί τεριφλουνομίδη πριν από το ζευγάρωμα με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η τεριφλουνομίδη ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις που εμπίπτουν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης όταν η τεριφλουνομίδη χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της θεραπείας με τεριφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός. Η εκτιμώμενη έκθεση του πλάσματος των θήλεων ατόμων μέσω του σπέρματος ενός άνδρα που έλαβε θεραπεία αναμένεται πως είναι 100 φορές χαμηλότερη από ότι με την έκθεση του πλάσματος μετά τη λήψη 14 mg τεριφλουνομίδης από του στόματος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου
- λακτόζη μονοϋδρική
- άμυλο αραβοσίτου
- κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (τύπου Α)
- υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου
- υπρομελλόζη
- τιτανίου διοξείδιο (Ε171)
- τάλκης
- πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
- λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (Ε132)

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 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
και συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των
14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε καρτέλα είναι τοποθετημένη σε προστατευτικό περίβλημα.
Διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης από αλουμίνιο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με
λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις
κατά τόπους ισχύουσες σχετικές 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 έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Οκτώβριος 2015

Νοσοκομειακή τιμή 638,30€
Λιανική τιμή 801,42€

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

GZGR.AUBA.17.01.0016

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

LEMTRADA®
alemtuzumab 12mg IV

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 αλεμτουζουμάμπης σε 1,2 ml (10 mg/ml). Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε εναίωρημα καλλιέργειας, κυττάρων θηλαστικού (Ζοθήκης Κινεζικού Κρικητού) μέσα σε θρεπτικό υλικό. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα). Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα με pH 7,0 - 7,4.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το LEMTRADA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η αγωγή με LEMTRADA πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από νευρολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΠΣ. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι οι ειδικευμένοι ιατροί και ο εξοπλισμός που απαιτούνται για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πιο συχνών 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 ενημερώνονται για τους κινδύνους του LEMTRADA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης). Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση του LEMTRADA είναι 12 mg/ημέρα, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε 2 συνεδρίες. ● Πρώτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 60 mg) ● Δεύτερη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), χορηγούμενα 12 μήνες μετά την πρώτη συνεδρία. Δόσεις που έχουν παραλειφθεί δεν θα πρέπει να χορηγούνται την ίδια ημέρα με άλλη προγραμματισμένη δόση. *Παρακολούθηση ασθενών* Η θεραπεία συνιστάται ως 2 συνεδρίες (βλ. δοσολογία) με παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών από την έναρξη της αγωγής μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). *Προθεραπεία* Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προθεραπεία με κορτικοστεροειδή αμέσως πριν από τη χορήγηση του LEMTRADA σε καθεμία από τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης για τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας με LEMTRADA. Επιπλέον, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικής λήψης αντιισταμινικών και/ή αντιπυρετικών πριν τη χορήγηση του LEMTRADA. Πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς από του στόματος προφυλακτική αγωγή κατά της λοίμωξης από έρπητα η οποία να ξεκινά από την πρώτη ημέρα κάθε συνεδρίας και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. επίσης την ενότητα «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4.4). Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σε ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή άλλη ισοδύναμη αγωγή. *Ηλικιωμένοι* Οι κλινικές μελέτες δεν περιέλαβαν ασθενείς άνω των 55 ετών. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν ο πληθυσμός αυτός ανταποκρίνεται διαφορετικά απ' ότι οι νεότεροι ασθενείς.*Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία* Το LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε παιδιά με ΠΣ ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αλεμτουζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης Το LEMTRADA πρέπει να αραιωθεί πριν την έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 4 ωρών. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του 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. Λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Το LEMTRADA δεν ενδείκνυται για ασθενείς με μη ενεργό νόσο ή για εκείνους που είναι σταθεροποιημένοι με την τρέχουσα θεραπεία. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς. Πριν την αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και τα οφέλη, καθώς και για την ανάγκη δέσμευσής του σε παρακολούθηση για 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του LEMTRADA. Αυτοανοσία Η αγωγή ενδέχεται να οδηγήσει στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων και να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η αυτόανοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP), οι θυρεοειδικές διαταραχές ή, σπάνια, κάποιες νεφροπάθειες (π.χ., νόσος κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες αυτοάνοσες παθήσεις εκτός της ΠΣ, παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει επιδείνωση των προϋπάρχουσων αυτοάνοσων παθήσεων μετά τη θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη. *Αυτόανοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP)* Σοβαρά συμβάματα ITP έχουν παρατηρηθεί στο 1% περίπου των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ΠΣ, ένας ασθενής ανέπτυξε ITP που παρέμεινε αδιάγνωστη πριν την εφαρμογή των απαιτήσεων για μηνιαία αιματολογική παρακολούθηση και απεβίωσε από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η εκδήλωση της ITP παρατηρήθηκε κατά κανόνα μεταξύ 14 και 36 μηνών μετά από την πρώτη έκθεση. Τα συμπτώματα της ITP μπορούν να περιλαμβάνουν (χωρίς να περιορίζονται σε) εύκολη δημιουργία μώλωπα, πετέχειες, αυτόματη βλεννογονοδερματική αιμορραγία (π.χ. επίσταξη, αιμόπτυση) και εμμηνόρροια εντονότερη από το κανονικό ή ακανόνιστη. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη νόσου anti-GBM (βλ. παρακάτω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θυμίστε στον ασθενή ότι θα πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι και 48 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτή τη χρονική περίοδο, εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται βάσει των κλινικών ευρημάτων που υποδηλώνουν ITP. Εάν υπάρχουν υποψίες για ITP, πρέπει να γίνεται αμέσως γενική εξέταση αίματος. Εάν επιβεβαιωθεί η εκδήλωση ITP, θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την άμεση παραπομπή σε ειδικό ιατρό. Στοιχεία από κλινικές δοκιμές στην ΠΣ έχουν δείξει ότι η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις αιματολογικής παρακολούθησης και η εκπαίδευση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της ITP έχουν οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ITP, με τα περισσότερα περιστατικά να ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επαναλήψη της αγωγής με LEMTRADA μετά από την εκδήλωση ITP είναι άγνωστος. *Νεφροπάθειες* Νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM), παρατηρήθηκαν στο 0,3% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και γενικά εκδηλώθηκαν εντός 39 μηνών μετά από την τελευταία χορήγηση του LEMTRADA. Στις κλινικές δοκιμές υπήρξαν 2 περιπτώσεις νόσου anti-GBM. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, αναγνωρίστηκαν έγκαιρα μέσω κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και οδήγησαν σε θετική έκβαση μετά από θεραπευτική αγωγή. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροπάθειας ενδέχεται να περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, αιματουρία ή/και πρωτεϊνουρία. Αν και δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές, κυψελιδική αιμορραγία που εκδηλώνεται ως αιμόπτυση ενδέχεται να εμφανιστεί με τη νόσο anti-GBM. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη ITP (βλ. παραπάνω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που ενδέχεται να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Η νόσος anti-GBM ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια που χρήζει αιμοκάθαρσης ή/και μεταμόσχευσης αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα, ενώ μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή αν δεν αντιμετωπιστεί καθόλου. Πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Πρέπει να γίνεται ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση πριν την έναρξη και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Η παρατήρηση κλινικώς σημαντικών αλλαγών σε σχέση με τις τιμές αναφοράς στα επίπεδα κρεατινίνης ορού, η ανεξήγητη αιματουρία ή/και η πρωτεϊνουρία πρέπει να οδηγούν σε περαιτέρω αξιολόγηση για νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης παραπομπής σε ειδικό ιατρό. Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των νεφροπαθειών ενδέχεται να μειώσουν τον κίνδυνο δυσμενούς έκβασης. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της θεραπείας με LEMTRADA μετά από εκδήλωση νεφροπαθειών είναι άγνωστος. *Θυρεοειδικές διαταραχές* Υπολογίζεται ότι αυτόάνοσες θυρεοειδικές διαταραχές παρατηρήθηκαν στο 36% των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, σε διάστημα 48 μηνών μετά από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA. Η επίπτωση συμβαμάτων από τον θυρεοειδή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό θυρεοειδικών διαταραχών τόσο στην ομάδα αγωγής με LEMTRADA όσο και στην ομάδα αγωγής με ιντερφερόνη β-1α (IFNB 1a). Σε ασθενείς με εξελισσόμενες θυρεοειδικές διαταραχές, το LEMTRADA πρέπει να χορηγείται εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους. Οι αυτοάνοσες θυρεοειδικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό. Τα περισσότερα συμβάματα ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Πριν από την έγκριση, σοβαρά συμβάματα εκδηλώθηκαν σε <1% των ασθενών, ενώ μόνον η νόσος Basedow (γνωστή και ως νόσος του Graves), ο υπερθυρεοειδισμός και ο υποθυρεοειδισμός εκδηλώθηκαν σε περισσότερους από έναν ασθενείς. Τα περισσότερα συμβάματα από τον θυρεοειδή αντιμετωπίστηκαν με συμβατική ιατρική θεραπεία, ωστόσο, κάποιοι ασθενείς χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς που ανέπτυξαν συμβάματα από τον θυρεοειδή, επιτράπηκε να λάβουν ξανά θεραπεία με LEMTRADA. Αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη, οι ασθενείς που έλαβαν ξανά θεραπεία, γενικά, δεν εκδήλωσαν επιδείνωση της σοβαρότητας των θυρεοειδικών διαταραχών. Η περαιτέρω θεραπεία με LEMTRADA θα πρέπει να εξετάζεται, ανά περίπτωση, αφού ληφθεί υπόψη η κλινική κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς. Θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς, όπως μέτρηση των επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, πριν από την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν θυρεοειδικής δυσλειτουργίας. Η νόσος του θυρεοειδή συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για γυναίκες, οι οποίες είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). Σε κλινικές δοκιμές, η κατάσταση των αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) του ασθενούς πριν από την αγωγή, δεν ήταν ενδεικτική εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας σχετιζόμενης με τον θυρεοειδή. Οι μισοί ασθενείς που εξετάστηκαν και βρέθηκαν θετικοί πριν τη θεραπεία και το ένα τέταρτο των ασθενών που εξετάστηκαν και βρέθηκαν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO εκδήλωσαν σύμβαμα από τον θυρεοειδή. Η συντριπτική πλειοψηφία (περίπου 80%) των ασθενών που εκδήλωσαν σύμβαμα από τον θυρεοειδή μετά την αγωγή ήταν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO. Συνεπώς, ανεξάρτητα από την κατάσταση των αντισωμάτων anti-TPO πριν από την αγωγή, οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητη ενέργεια από τον θυρεοειδή και πρέπει να κάνουν περιοδικά όλες τις εξετάσεις, όπως περιγράφεται παραπάνω. *Κυτταροπενίες* Πιθανολογούμενες αυτοάνοσες κυτταροπενίες, όπως ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία και πανκυτταροπενία, δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Τα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος (βλ. παραπάνω στην ενότητα περί ITP) πρέπει να χρησιμοποιούνται για να παρακολουθούνται οι ασθενείς για κυτταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία κυτταροπενίας, θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την παραπομπή σε ειδικό ιατρό. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ΑΣΕ) Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (ΑΣΕ) ορίστηκε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την έγχυση του LEMTRADA. Οι περισσότερες από αυτές ενδέχεται να οφείλονταν στην έκλυση κυτταροκινών κατά την έγχυση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, εκδήλωσαν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ΑΣΕ κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg, στις οποίες συχνά περιλαμβανόταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρεξία, ναυτία, κνίδωση, κνησμός, αϋπνία, ρίγη, έξαψη, κόπωση, δύσπνοια, δυσγευσία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, δυσπεψία, ζάλη και άλγος. Σοβαρές αντιδράσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλάμβαναν περιπτώσεις πυρεξίας, κνίδωσης, κολπικής μαρμαρυγής, ναυτίας, θωρακικής δυσφορίας και υπότασης. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναφυλαξίας ενδέχεται να μοιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι πιο σοβαρές ή ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφυλαξία, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση.Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών , προκειμένου οι επιδράσεις από τις αντιδράσεις στην έγχυση να είναι ηπιότερες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντιισταμινικά ή/και αντιπυρετικά πριν από τουλάχιστον μία έγχυση LEMTRADA. ΑΣΕ ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί ΑΣΕ, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλώς ανεκτή, η διάκριεά της μπορεί να παταταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγχυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφυλαξία ή οι σοβαρές αντιδράσεις που επέβαλαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφυλαξίας ή σοβαρών αντιδράσεων. Λοιμώξεις Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη β-1α [IFNB 1a] υποδορίως (44 μg 3 φορές εβδομαδιαίως) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA απ' ότι στους ασθενείς υπό IFNB 1a περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κολπίτιδα, στοματικό έρπητα, γρίππη και βρογχίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA συγκρινόμενο με 1% των ασθενών που έλαβαν IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή. Σοβαρές λοιμώξεις από ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς ανεμοβλογιάς και της επανενεργοποίησης του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg (0,3%) στις κλινικές δοκιμές συγκριτικές με την IFNB-1a (0%). Έχει αναφερθεί τραχηλική λοίμωξη από τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg (2%). Συνιστάται ετήσιος προσυμπτωματικός έλεγχος για τον HPV στις θήλεις ασθενείς. Έχει αναφερθεί ψευματίωση στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA και IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα ψευματίωση αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδημικές της νόσου. Πριν από

την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («λανθάνουσα») λοίμωξη φυματίωσης, όπως ορίζουν οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες. Λιστεριώση/μηνιγγίτιδα από λιστέρια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA, γενικά εντός ενός μηνός από την έγχυση LEMTRADA. Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος, οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση ωμών ή μη επαρκώς μαγειρεμένων κρεάτων, τα μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα για τουλάχιστον ένα μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις, ιδίως καντινιάση του στόματος και κολπική καντινιάση, εκδηλώθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12%) απ' ότι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IFNB-1a (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο να καθυστερήσουν την έναρξη της χορήγησης LEMTRADA σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη μέχρι να ελεγχθεί πλήρως η λοίμωξη. Η προφυλακτική αγωγή με κάποιον από του στόματος παράγοντα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της αγωγής με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνεδρία. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα με ή μετά από αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδεχόμενες συνδυαστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνιας λοίμωξης αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσυμπτωματικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, ενώ απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HBV ή/και του HCV, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανενεργοποίηση του ιού ως συνέπεια της προϋπάρχουσας κατάστασής τους. Κακοήθεια Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή/και εξελισσόμενη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο η αλεμτουζουμάμπη φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θυρεοειδικών κακοηθειών, αφού η θυρεοειδική αυτοανοσία ενδέχεται να αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για κακοήθειες του θυρεοειδούς. Αντισύλληψη Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και δυνητική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.6). Εμβόλια Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν ολοκληρώσει τις κατά τόπους υποχρεώσεις ανοσοποίησης τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσολογικής απάντησης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ιούς μετά από μια συνεδρία με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνεπώς αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνεδρία LEMTRADA. *Εξετάσεις αντισωμάτων / εμβολιασμός κατά του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα* Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μια συνεδρία με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) πρέπει να εξεταστούν για την παρουσία αντισωμάτων κατά του VZV. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού των αρνητικών για αντισώματα ασθενών έναντι του VZV πριν την έναρξη αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να φθάσει στην πλήρη δραστικότητά του ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβάλετε την αγωγή με LEMTRADA για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συνιστώμενες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών Εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε περιοδικά διαστήματα επί 48 μήνες μετά από την τελευταία συνεδρία με LEMTRADA προκειμένου να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πρώιμα σημεία αυτοάνοσης νόσου: ● Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) ● Επίπεδα κρεατινίνης στον ορό (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) ● Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) ● Έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια) Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες ή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις. Πληροφορίες από τη χρήση της αλεμτουζουμάμπης πριν την άδεια κυκλοφορίας του LEMTRADA στην αγορά πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν πριν από την έγκριση του LEMTRADA, κατά τη χρήση της αλεμτουζουμάμπης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας Β κυττάρων (Β-ΧΛΛ), καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες (π.χ. 30 mg) από αυτές που συνιστώνται για την αγωγή της ΠΣ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητάς τους ή η τεκμηρίωση της αιτιολογικής σχέσης τους με την έκθεση στην αλεμτουζουμάμπη. *Αυτοάνοση νόσος* Τα αυτοάνοσα συμβάματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς από αγωγή με αλεμτουζουμάμπη περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία (συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού), επίκτητη αιμορροφιλία, νόσο anti-GBM και νόσο του θυρεοειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτοάνοσα φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτοάνοσης θρομβοπενίας, της απλαστικής αναιμίας, του συνδρόμου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευροπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμπη. Ένα θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσχεύματος-έναντι–ξενιστή, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμπη. *Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση* Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχόσπασμο, υποξία, συγκοπή, πνευμονικές διηθήσεις, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμπη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχουν αναφερθεί επίσης σοβαρή αναφυλαξία και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος. *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις* Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ιογενείς, βακτηριακές, πρωτοζωικές και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που οφείλονται σε επανενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμπη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με Β-ΧΛΛ με ή χωρίς αγωγή με αλεμτουζουμάμπη. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με Β-ΧΛΛ που έλαβαν αλεμτουζουμάμπη δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος* Σοβαρής μορφής αιμορραγικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. *Καρδιακές διαταραχές* Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμπη που είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με δυνητικώς καρδιοτοξικούς παράγοντες. *Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr* Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με το LEMTRADA χρησιμοποιώντας τη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΣ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπιστεί με β-ιντερφερόνη και οξική γλατιραμέρη χρειάστηκε να διακόψουν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω μιας συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη συνεδρία. Εγκυμοσύνη Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LEMTRADA στις έγκυες γυναίκες. Το LEMTRADA θα πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντιακό φραγμό· η αλεμτουζουμάμπη ενδέχεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντιακό φραγμό και συνεπώς 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 αλεμτουζουμάμπη μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η νόσος του θυρεοειδή (βλ. παράγραφο 4.4 *Θυρεοειδικές διαταραχές*) συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για τις γυναίκες που είναι έγκυες. Εάν ο υποθυρεοειδισμός δεν αντιμετωπιστεί κατά την κύηση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής και επιπτώσεων στο έμβρυο, όπως διανοητική καθυστέρηση και νανισμό. Στις μητέρες με νόσο του Graves, τα μητρικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μπορούν να μεταβιβαστούν στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και μπορούν να προκαλέσουν παροδική νεογνική νόσο του Graves. Θηλασμός Η αλεμτουζουμάμπη ανιχνεύθηκε στο γάλα και στα νεογνά θηλυκών ποντικών που γαλουχούσαν. Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον 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 την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Ωστόσο, τα οφέλη από την ανοσία που προσδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να υπερισχύουν των κινδύνων από την δυνητική έκθεση του θηλάζοντος βρέφους στην αλεμτουζουμάμπη. Γονιμότητα Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα κλινικής ασφάλειας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στη γονιμότητα. Σε μια υπο-μελέτη με 13 άνδρες ασθενείς που έλαβαν αλεμτουζουμάμπη (είτε 12 mg είτε 24 mg), δεν παρατηρήθηκε ασπερμία, αζωοσπερμία, σταθερά μειούμενος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητικότητας ή αύξηση στις μορφολογικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων. Είναι γνωστό ότι η CD52 απαντάται στους αναπαραγωγικούς ιστούς του ανθρώπου και των τρωκτικών. Τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ανθρωποποιημένων ποντικών (βλ. παράγραφο 5.3), ωστόσο μια δυνητική επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα κατά την περίοδο της έκθεσης είναι άγνωστη με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις του LEMTRADA στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι περισσότεροι ασθενείς εκδηλώνουν ΑΣΕ οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιες από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (ΑΣΕ) (π.χ. ζάλη) ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές και απαιτείται προσοχή μέχρι να υποχωρήσουν. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Συνολικά 1.188 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ (RRMS) που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12 mg ή 24 mg) αποτέλεσαν τον πληθυσμό ασφάλειας σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση της ασφάλειας επί 2.363 έτη-ασθενών και ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 24 μηνών. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αυτοανοσία (ITP, θυρεοειδικές διαταραχές, νεφροπάθειες, κυτταροπενίες), οι ΑΣΕ και οι λοιμώξεις. Αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το LEMTRADA (σε ≥20% των ασθενών) είναι το εξάνθημα, η κεφαλαλγία, η πυρεξία και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας για διάστημα μέχρι 24 μηνών 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/Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) 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)· όχι 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 σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, στοματικός έρπης, καντινιάση του στόματος, αιδοιοκολπική καντινιάση, γρίππη, λοίμωξη του ωτός	Οδοντική λοίμωξη, έρπης των γεννητικών οργάνων, ονυχομυκητίαση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφαδενοπάθεια	Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Νόσος του Basedow, υπερθυρεοειδισμός, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, υποθυρεοειδισμός, βρογχοκήλη, εξέταση για αντιθυρεοειδικά αντισώματα θετική	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία*, άγχος	Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υποτροπή της ΠΣ, ζάλη*, υπαισθησία, παραισθησία, τρόμος, δυσγευσία*	Διαταραχή αισθητικότητας, υπεραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές		Όραση θαμπή	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία*, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Υπόταση*, υπέρταση	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια*, βήχας, επίσταξη, άλγος στοματοφάρυγγα	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, λόξυγκας, ερεθισμός του λαιμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλορραγία, δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*	Γενικευμένο εξάνθημα*, ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρωσία, ακμή	Φλύκταινα, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου, μυϊκοί σπασμοί, αυχεναλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση	Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας), αμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*	Θωρακική δυσφορία*, ρίγη*, άλγος*, οίδημα περιφερικό, εξασθένιση, γριπποδής συνδρομή, κακουχία, άλγος της θέσης έγχυσης	
Παρακλινικές εξετάσεις			Σωματικό βάρος μειωμένο
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπας	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Οι όροι που επισημαίνονται με αστερίσκο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ΑΣΕ περιλαμβάνουν επίσης την κολτική μαρμαρυγή και την αναφυλαξία, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβάματα (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν 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
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA34. Μηχανισμός δράσης Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται από DNA και στρέφεται κατά της γλυκοπρωτεΐνης CD52 της κυτταρικής επιφάνειας, μεγέθους 21-28 kD. Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα κάππα αντίσωμα IgG1 με δομή από ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές και σταθερές περιοχές, και με περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας από μονοκλωνικό αντίσωμα τρωκτικού (αρουραίου). Το αντίσωμα έχει κατά προσέγγιση μοριακό βάρος 150 kD. Η αλεμτουζουμάμπη συνδέεται με το CD52, ένα αντιγόνο της κυτταρικής επιφάνειας που απαντάται σε υψηλά επίπεδα στα Τ ($CD3^+$) και τα Β ($CD19^+$) λεμφοκύτταρα και σε χαμηλότερα επίπεδα στα φυσικά φονικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ποσότητα του CD52 που ανιχνεύεται στα ουδετερόφιλα, τα πλασματοκύτταρα και τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζουμάμπη δρα μέσω αντισωματοεξαρτώμενης δια κυττάρων επιτελούμενης κυτταρόλυσης και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα, μετά τη σύνδεσή της με την κυτταρική επιφάνεια των Τ και των Β λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το LEMTRADA ασκεί τη θεραπευτική του δράση στην ΠΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ωστόσο, έρευνες δείχνουν ότι ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση μέσω εξάλειψης και επαναποικισμού των λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των εξής: - Μεταβολές στον αριθμό, τις αναλογίες και τις ιδιότητες ορισμένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μετά τη θεραπεία - Αυξημένη παρουσία ρυθμιστικών υποπληθυσμών Τ κυττάρων - Αυξημένη παρουσία Τ και Β λεμφοκυττάρων μνήμης - Παροδικές επιδράσεις σε συστατικά της εγγενούς ανοσίας (δηλαδή, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, φυσικά φονικά κύτταρα) Η μείωση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων Β και Τ κυττάρων από το LEMTRADA και ο επακόλουθος επαναποικισμός τους ενδέχεται να ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής, το οποίο τελικά επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις Το LEMTRADA εξαλείφει τα κυκλοφορούντα Τ και Β λεμφοκύτταρα μετά από κάθε συνεδρία, με τις κατώτατες τιμές να παρατηρούνται 1 μήνα μετά από μία συνεδρία (το πρωιμότερο χρονικό σημείο μετά τη θεραπεία στις μελέτες φάσης 3). Τα λεμφοκύτταρα επαναποικίζουν με την πάροδο του χρόνου, με την ανάκαμψη των Β κυττάρων συνήθως να ολοκληρώνεται εντός 6 μηνών. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων CD3+ και CD4+ αυξάνονται πιο αργά προς το φυσιολογικό, αλλά γενικά δεν επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέχρι τους 12 μήνες μετά την αγωγή. Το 40% των ασθενών περίπου παρουσίασε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) μέχρι τους 6 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, και το 80% των ασθενών περίπου είχε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το LLN μέχρι τους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και τα φυσικά φονικά κύτταρα επηρεάζονται μόνο παροδικά από το LEMTRADA. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA αξιολογήθηκαν σε 3 τυχαιοποιημένες, τυφλές ως προς τον αξιολογητή κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με δραστική ουσία, σε ασθενείς με RRMS.

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

Πίνακας 2: Σχεδιασμός Μελέτης και Χαρακτηριστικά κατά την Εισαγωγή για τις Μελέτες 1 και 2

	Μελέτη 1	**Μελέτη 2**
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Σχεδιασμός μελέτης		
Ιστορικό νόσου	Ασθενείς με ενεργή ΠΣ, οριζόμενη ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών.	
Παρακολούθηση	2 έτη	
Πληθυσμός μελέτης	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς	Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία*
Χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή		
Μέση ηλικία (χρόνια)	33	35
Μέση/**Διάμεση** διάρκεια νόσου	2/**1,6** χρόνια	4,5/**3,8** χρόνια
Μέση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας για την ΠΣ (χρήση ≥1 φαρμάκου)	Καμία	36 μήνες
Ποσοστό που είχε λάβει ≥2 προηγούμενες θεραπείες για την ΠΣ	Δεν εφαρμόζεται	28%
Μέση βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή	2,0	2,7

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

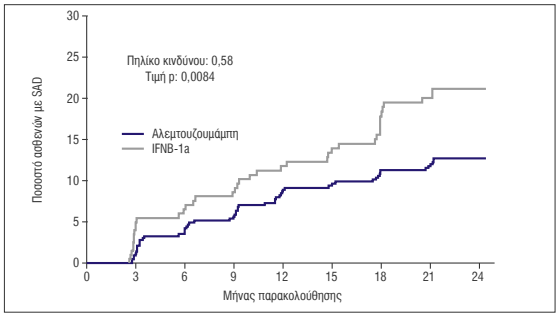
Πίνακας 3: Βασικά Κλινικά Τελικά Σημεία και Τελικά Σημεία Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) από τις Μελέτες 1 και 2

	Μελέτη 1		**Μελέτη 2**	
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Κλινικά τελικά σημεία	**LEMTRADA 12 mg (N=376)**	**SC IFNB-1a (N=187)**	**LEMTRADA 12 mg (N=426)**	**SC IFNB-1a (N=202)**
Ποσοστό Υποτροπών[1] Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) (95% CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Λόγος ρυθμού επίπτωσης (95% CI) Μείωση κινδύνου	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Αναπηρία[2] [Εμμένουσα Επιδείνωση της Αναπηρίας (SAD) ≥ 6 μήνες[1]] Ασθενείς με 6μηνη SAD (95% CI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Λόγος κινδύνων (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Ασθενείς χωρίς υποτροπή μέχρι το 2ο Έτος (95% CI)	77,6% (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Μεταβολή από τη βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή[2] στο 2ο Έτος - Εκτίμηση (95% CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)				
Διάμεση % μεταβολή στον όγκο των T2 βλαβών σε απεικόνιση MRI	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Ασθενείς με νέες ή αυξανόμενες σε μέγεθος T2 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%

Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)				
Ασθενείς με βλάβες προσλαμβάνουσες Γαδολίνιο μέχρι το 2ο Έτος	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Ασθενείς με νέες υπόπτυκνες T1 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Διάμεση % Μεταβολή στο Κλάσμα Εγκεφαλικού Παρεγχύματος	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810

[1]Συμπρωτεύοντα τελικά σημεία: ARR & SAD. Η μελέτη θεωρείτο επιτυχής αν είχε επιτευχθεί τουλάχιστον ένα από τα τελικά σημεία του σύνθετου πρωτευόντος τελικού σημείου.
[2] Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της SAD ορίστηκε ως η αύξηση κατά τουλάχιστον 1 βαθμό στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS) από μια βαθμολογία EDSS ≥ 1,0 κατά την εισαγωγή (αύξηση κατά 1,5 βαθμό για ασθενείς με κατά την εισαγωγή EDSS ίση με 0) που διατηρήθηκε επί 6 μήνες.

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



Βαρύτητα υποτροπής Σε αντιστοιχία με την επίδραση στο ποσοστό υποτροπών, οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 1 (CAMMS323) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή που βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 61%, p=0,0056) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 58%, p<0,0001) σε σύγκριση με την IFNB-1a. Οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 2 (CAMMS32400507) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή ενώ βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 48%, p=0,0121) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 56%, p<0,0001) ή σε νοσηλεία (μείωση 55%, p=0,0045) σε σύγκριση με την IFNB-1a. *Εμμένουσα μείωση αναπηρίας (Sustained reduction of disability, SRD)* Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της SRD ορίστηκε ως η μείωση κατά τουλάχιστον έναν βαθμό στην κλίμακα EDSS από βαθμολογία EDSS ≥ 2 κατά την εισαγωγή, η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες τουλάχιστον. Η SRD είναι μέτρο της εμμένουσας βελτίωσης της αναπηρίας. Το 29% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σημείωσαν SRD στη μελέτη 2, ενώ μόνο το 13% των ασθενών υπό αγωγή με υποδόρια IFNB-1a έφθασαν σε αυτό το τελικό σημείο. Η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική (p=0,0002). Η Μελέτη 3 (μελέτη φάσης 2 CAMMS223) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε ασθενείς με RRMS για ένα διάστημα 5 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν EDSS μεταξύ 0-3,0, τουλάχιστον 2 κλινικά επεισόδια ΠΣ κατά τα 2 προηγούμενα χρόνια και ≥1 βλάβη προσλαμβάνουσα γαδολίνιο κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την ΠΣ. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα (N=108) ή 24 mg/ημέρα (N=108), χορηγούμενο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες τον Μήνα 0 και για 3 ημέρες τον Μήνα 12, ή υποδόρια IFNB-1a 44 μg (N=107) χορηγούμενη 3 φορές ανά εβδομάδα για 3 χρόνια. Σαράντα έξι ασθενείς έλαβαν μια τρίτη συνεδρία με LEMTRADA 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 3 ημέρες τον Μήνα 24. Στα 3 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο 6μηνης SAD κατά 76% [λόγος κινδύνων 0,24 (95% CI: 0,110, 0,545), p<0,0006] και ελάττωσε το ARR κατά 67% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,33 (95% CI: 0,196, 0,552), p<0,0001] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNB-1a. Η αλεμτουζουμάμπη 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες EDSS (βελτιωμένες σε σύγκριση με τις βαθμολογίες κατά την εισαγωγή) επί 2 χρόνια παρακολούθησης, σε σύγκριση με την IFNB-1a (p<0,0001). Στα 5 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο SAD κατά 69% [λόγος κινδύνων 0,31 (95% CI: 0,161, 0,598), p=0,0005] και ελάττωσε το ARR κατά 66% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,34 (95% CI: 0,202, 0,569), p<0,0001] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNB-1a. Στις περιόδους παρακολούθησης των κλινικών δοκιμών LEMTRADA, με ανοικτή θεραπεία, κάποιοι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία με LEMTRADA «ανάλογα με τις ανάγκες», μετά από τεκμηριωμένες ενδείξεις επανενεργοποίησης της δραστηριότητας της ΠΣ. Οι πρόσθετες συνεδρίες LEMTRADA χορηγήθηκαν ως 12 mg/ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), τουλάχιστον 12 μήνες μετά από την προηγούμενη συνεδρία. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη χορήγηση >2 συνεδριών δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως, αλλά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας δεν φαίνεται να αλλάζει με τις πρόσθετες συνεδρίες. Εάν απαιτούνται πρόσθετες συνεδρίες, πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον 12 μήνες μετά την προηγούμενη συνεδρία. *Ανοσογονικότητα* Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν το ποσοστό των ασθενών των οποίων τα αποτελέσματα εξέτασης θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης, με μια ενζυμική δοκιμή ανοσοπροσρόφησης (ELISA) και επιβεβαιώθηκαν με μια δοκιμή ανταγωνιστικής δέσμευσης. Τα θετικά δείγματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για ενδείξεις αναστολής *in vitro* με χρήση μιας μεθόδου κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ έδωσαν δείγματα ορού στον 1, στους 3 και στους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, για να προσδιοριστούν τα αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης. Το 85% περίπου των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA ήταν θετικοί για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της μελέτης και το 92% αυτών των ασθενών ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα που ανέστελλαν τη δέσμευση του LEMTRADA *in vitro*. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης, το έκαναν μέχρι τους 15 μήνες μετά την αρχική έκθεση. Δεν υπήρξε συσχέτιση της παρουσίας αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης ή αναστολτικών αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης με μείωση στην αποτελεσματικότητα, μεταβολή στη φαρμακοδυναμική ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Η επίπτωση των αντισωμάτων εξαρτάται σημαντικά από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ανάλυσης. Επιπλέον, η παρατηρούμενη επίπτωση θετικού αποτελέσματος για τα αντισώματα (συμπεριλαμβανομένων και των αναστολτικών αντισωμάτων) σε κάποια μέθοδο ανάλυσης ενδέχεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η μεθοδολογία της ανάλυσης, ο χειρισμός των δειγμάτων, ο χρόνος δειγματοληψίας, οι συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές και η υποκείμενη νόσος. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων κατά του LEMTRADA με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική. Παιδιατρικός πληθυσμός. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε παιδιά από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην RRMS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA αξιολογήθηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες εγχύσεις είτε 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 5 διαδοχικές ημέρες, ακολουθούμενες από 3 διαδοχικές ημέρες στους 12 μήνες μετά την αρχική συνεδρία. Οι συγκεντρώσεις στον ορό αυξάνονταν με κάθε επόμενη χορήγηση μιας συνεδρίας, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Η χορήγηση 12 mg/ημέρα απέδωσε μέση C_{max} 3014 ng/ml την Ημέρα 5 της πρώτης συνεδρίας και 2276 ng/ml την Ημέρα 3 της δεύτερης συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής α ήταν περίπου 4-5 ημέρες και ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των συνεδριών, καταλήγοντας σε χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Η αλεμτουζουμάμπη είναι πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη οδός μεταβολισμού είναι η αποικοδόμηση σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα από ευρέως διεσπαρμένα πρωτεολυτικά ένζυμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλασσικές μελέτες βιομετασχηματισμού. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της φυλής και του φύλου στη φαρμακοκινητική του LEMTRADA. Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση του καρκινογόνου ή μεταλλαξιογόνου δυναμικού της αλεμτουζουμάμπης. Γονιμότητα και αναπαραγωγή Η αγωγή με ενδοφλέβια αλεμτουζουμάμπη σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενες επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC 7,1 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών διαγονιδιακών ποντικών με ανθρώπινο CD52. Ο αριθμός των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων ήταν σημαντικά μειωμένος (<10%) σε σχέση με τους μάρτυρες και το ποσοστό ανώμαλων σπερματοζωαρίων (με απόσπαση ή απουσία κεφαλής) ήταν σημαντικά αυξημένο (μέχρι 3%). Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και συνεπώς δεν θεωρήθηκαν δυσμενείς. Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλεμτουζουμάμπη μέχρι 10 mg/kg/ημέρα (AUC 4,7 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) επί 5 διαδοχικές ημέρες πριν τη συνύπαρξη με αρσενικούς ποντικούς άγριου τύπου, ο μέσος αριθμός ωχρών σωματίων και των σημείων εμφύτευσης ανά ποντικό ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με τους μάρτυρες που έλαβαν φορέα, οι κυοφορούντες ποντικοί που έλαβαν 10 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μειωμένη αύξηση βάρους κατά την κύηση. Μια μελέτη αναπαραγωγικής τοξικότητας σε κυοφορούντες ποντικούς που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλεμτουζουμάμπης μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα (AUC 2,4 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα) επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την κύηση είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση στον αριθμό των μητέρων των οποίων όλα τα έμβρυα νεκρώθηκαν ή απορροφήθηκαν, με παράλληλη μείωση στον αριθμό των μητέρων με βιώσιμα έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσπλασία ή παραλλαγή των εξωτερικών δομών, των μαλακών μορίων ή του σκελετού σε δόσεις μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα. Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και πιθανή φαρμακολογική δράση της αλεμτουζουμάμπης παρατηρήθηκαν σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Σε μελέτες σε ποντικούς παρατηρήθηκαν μεταβολές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε νεογνά που εκτέθηκαν στην αλεμτουζουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης, σε δόσεις 3 mg/kg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC ίση με 0,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα). Η γνωστική, η σωματική και η σεξουαλική ανάπτυξη των νεογνών που εκτέθηκαν κατά τη γαλουχία σε δόσεις αλεμτουζουμάμπης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** • Δινάτριο φωσφορικό, διυδρικό (E339) • Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό • Κάλιο χλωριούχο (E508) • Κάλιο φωσφορικό δισοξέινο (E340) • Πολυσορβικό 80 (E433) • Νάτριο χλωριούχο • Ύδωρ για ενέσιμα **6.2 Ασυμβατότητες** Ελλείψει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής** Πυκνό διάλυμα 3 χρόνια Αραιωμένο διάλυμα Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°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 υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C – 8°C, υπό προστασία από το φως. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Πυκνό διάλυμα 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 αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαυγές υάλινο φιαλίδιο των 2 ml, με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βουτυλίου και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πώμα (flip-off). Μέγεθος συσκευασίας: κουτί με 1 φιαλίδιο. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσία σωματιδιακού υλικού ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρροφήστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σύριγγα, εφαρμόζοντας άσηπτη τεχνική. Εγχύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διαλύματος γλυκόζης (5%) για έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλους διαλύτες. Ο σάκος θα πρέπει κατόπιν να αναστραφεί μαλακά για να αναμιχθεί το διάλυμα. Το LEMTRADA δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και συνεπώς απαιτείται προσοχή για να διασφαλιστεί η ασηψία του παρασκευασμένου διαλύματος. Συνιστάται το αραιωμένο προϊόν να χορηγείται αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/869/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 21/06/2016

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

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

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

GZGR.LEMT.17.01.0015

Tecfidera
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Tecfidera 120 mg καψάκιο Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). Tecfidera 240 mg καψάκιο Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο Tecfidera 120 mg καψάκιο Πράσινο και άσπρο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg». Tecfidera 240 mg καψάκιο Πράσινο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg». **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου. Δοσολογία Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ευρυβίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ευρυβίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). *Ηλικιωμένοι* Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία* Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσαρμογή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και οι αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. Τρόπος χορήγησης Για χρήση από του στόματος. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαιρείται, να διαλύεται, να απομιχείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροδισκίων υπόκειται σε ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές και ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) και της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ALT και AST) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρατεταμένη λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,5x10^9/l που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί κατόπιν συζήτησης με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες, η αξιολόγηση τυχόν εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμονή του αριθμού των λευκοκυττάρων < 0,5x10^9/l, συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποενότητα που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων ≥0,5 x 10^9/l και <0,8 x 10^9/l για περισσότερο από έξι μήνες. Μαγνητική τομογραφία Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω επεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας. Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά του JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, αναστείλατε τη θεραπεία με Tecfidera και πραγματοποιήστε κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικές της νόσου σε Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προσθετική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης. Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Ερυθρίαση Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτά τα συμβάματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). Λοιμώξεις Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,8x10^9/l ή <0,5x10^9/l. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένα έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,5x10^9/l σε <1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (τάσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων ≥0,5 x 10^9/l και <0,8 x 10^9/l για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,5x10^9/l για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λεμφοκυττάρων παρέμεινε <0,5x10^9/l με τη συνέχιση της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) (ανατρέξτε στην υποπαράγραφο PML παραπάνω για περαιτέρω λεπτομέρειες). Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής χορήγησης θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(εων). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετική αύξηση των λοιμώξεων. Δεν έχει μελετηθεί ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με Tecfidera ενδέχεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα ορισμένων εμβολίων. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώγων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοβλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες ανασταλής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιραμέρη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, για διάστημα χορήγησης δόσης 4 ημερών, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera και μείωσε την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ερυθρίασης σε μια μελέτη υγιών εθελοντών. Ωστόσο, δεν συνιστάται η μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την αντιμετώπιση της ερυθρίασης. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συχορήγηση με Tecfidera. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΣΑΦ ή λίθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεϊνουρία) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων οινοπνεύματος δεν μετέβαλε την έκθεση στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μη οραιωμένων, ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά διάλυσης του Tecfidera και, συνεπώς, ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχορήγηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νοργεστιμάτη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους. Παιδιατρικός πληθυσμός Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Γονιμότητα Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tecfidera στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπτωση ≥10%) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβάματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβάματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμβάματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση >1%) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμβάματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 ανθρωπο-έτη. Περίπου

1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 ανθρωπο-έτη. Οι συχνότητες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων αντιδράσεων διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες:Πολύ συχνές (≥ 1/10) - Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) - Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) - Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) - Πολύ σπάνιες (<1/10.000) - Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων *Ερυθρίαση* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμβάματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμβάματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμβάματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμβάματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκοψαν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5). *Γαστρεντερικές* Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβαμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμβάματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμβάματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμβάματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκοψαν λόγω των γαστρεντερικών συμβαμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). *Ηπατικές τρανσαμινάσες* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών. Η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπατικές τρανσαμινάσες <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Δεν υπήρξαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. *Νεφρικές* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της πρωτεϊνουρίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (7%). Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων των νεφρών και των ουροφόρων οδών ήταν παρόμοια για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera και τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αναφορά σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την εξέταση ούρων, το ποσοστό των ασθενών με τιμές πρωτεΐνης 1+ ή μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είχαν περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένος σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διαδοχικά περιστατικά πρωτεϊνουρίας (≥1+). *Αιματολογικές* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,5x10^9/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x10^9/l σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των λοιμώξεων (58% έναντι 60%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,8x10^9/l ή <0,5x10^9/l. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ηωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. *Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002 , EU/1/13/837/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 11/2016 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής **ΤΙΜΗ Ενδεικτική (Ν.Τ.):** TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP BTx14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP BTx56: 825,83€

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

GILENYA® (fingolimod) 0.5 mg

MS treatment transformed

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 ηθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Σκληρό καψάκιο Καψάκιο των 16 mm με ανοικτό κίτρινο αδιαφανές κέλυφος και λευκό αδιαφανές σώμα˙ αποτύπωση με μαύρο μελάνι, «FTY0.5 mg» στο κέλυφος και δύο ακτινοειδείς 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 υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) για τις ακόλουθες ομάδες ενπλίκων ασθενών: • Ασθενείς με υψηλής ενεργότητας νόσο παρά την πλήρη και επαρκή θεραπευτική αγωγή με τουλάχιστον μία τροποποιητική της νόσου θεραπεία (για εξαιρέσεις και πληροφορίες αναφορικά με τις περιόδους έκπλυσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). ή • Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγντική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγντική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην σκλήρυνση κατά πλάκας.

Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση του Gilenya είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως. Το Gilenya μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται και κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε περίπτωση διακοπής της για: • 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας. • περισσότερες από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας. • πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός. Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα (βλ. παράγραφο 4.4). 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, εντούτοις απαιτείται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). *Διαβητικοί ασθενείς* Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σακχαρώδη 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 αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνονται τακτικοί οφθαλμολογικοί έλεγχοι για να διαγιγνώσκεται το οίδημα της ωχράς κηλίδας. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gilenya σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **4.3 Αντενδείξεις** Γνωστό σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας. Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατασταλτικά ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων που είναι ανοσοκατασταλμένοι από προηγηθείσες θεραπείες). Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα, φυματίωση). Γνωστές ενεργές κακοήθειες. 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** Βραδυαρρυθμία 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 αποδοχή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Μετά την πρώτη δόση, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ξεκινά μέσα σε μία ώρα και κορυφώνεται εντός 6 ωρών. Η επίδραση αυτή της πρώτης χορήγησης εμμένει κατά τις επόμενες ημέρες, μολονότι συνήθως πτώτερη, και συνήθως υποχωρεί τις επόμενες εβδομάδες. Με συνέχιση της χορήγησης, ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε ένα μήνα. Δεπόσο, μεμονωμένοι ασθενείς πιθανόν να μην επιστρέψουν στον αρχικό καρδιακό ρυθμό έως το τέλος του πρώτου μήνα. Οι ανωμαλίες στην αγωγιμότητα ήταν, κατά κανόνα, παροδικές και ασυμπτωματικές. Συνήθως δεν απαιτούσαν θεραπεία και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες υπό θεραπεία. Εάν χρειασθεί, η επαγόμενη από τη φινγκολιμόδη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να υποστραφεί 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 (πραγματικού χρόνου) κατά τη διάρκεια αυτού του 6ώρου. Σε περίπτωση που εμφανισθούν συμπτώματα σχετιζόμενα με την μετα-δοσολογική βραδυαρρυθμία, πρέπει να ξεκινά κατάλληλος κλινικός χειρισμός και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειασθεί φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 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 χαμηλότερος από την χορήγηση της πρώτης δόσης (ένδειξη ότι πιθανόν να μην έχει ακόμη εκδηλωθεί η μέγιστη φαρμακοδυναμική επίδραση στην καρδιά), η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται κατά τουλάχιστον 2 ώρες και μέχρι να αυξηθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός. Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm, ή το ΗΚΓ εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή διάστημα QTc ≥500 msec, πρέπει να διενεργείται παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση), και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση). Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναστροφής του επάρματος Τ έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Σε περίπτωση αναστροφής του επάρματος Τ, ο συνταγογράφος θα πρέπει να διασφαλίζει ότι δεν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενα με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Εάν υπάρχει υποψία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, συνιστάται να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου. Λόγω του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του ρυθμού, το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, Mobitz τύπου II ή υψηλότερο, με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή με φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή υποτροπιαζόντων 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 ισχαιμική καρδιοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης και της στηθάχνης), 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 κατά 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) αντιαρρυθμική φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξης Ia και τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετισθεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ρινιδίου (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 χορηγείται ταυτοχρόνως με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Η εμπειρία με το Gilenya είναι περιορισμένη σε ασθενείς στους οποίους συχνοχηγείται αγωγή με β-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή ιβαμπραδίνη) ή με άλλες δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη). Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας με Gilenya σχετίζεται με επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 Βραδυαρρυθμία), η ταυτόχρονη χορήγηση 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 φαρμακευτικό προϊόν που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό δεν μπορεί να διακοπεί, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή του καρδιολόγου για τον καθορισμό του κατάλληλου τρόπου παρακολούθησης της πρώτης δόσης, και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύκτια (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να επανεμφανισθούν κατά την επανέναρξη της θεραπείας με Gilenya ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και τον χρόνο από την έναρξη της θεραπείας του Gilenya. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται όπως στην έναρξη της θεραπείας και σε περίπτωση διακοπής της για: • 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας. • περισσότερες από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας. • πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός. Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα. Διάστημα QT Σε διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT με δόσεις 1,25 ή 2,5 mg φινγκολιμόδης σε σταθερή κατάσταση, όταν ήταν ακόμη παρούσα η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση της φινγκολιμόδης, η θεραπεία με φινγκολιμόδη οδήγησε σε παράταση του QTcI, με το ανώτατο όριο του 90% CI ≤13.0 ms. Δεν υπάρχει συσχέτιση δόσης ή έκθεσηςανταπόκρισης 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 παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην παράταση του διαστήματος QTc, όμως στις κλινικές μελέτες δεν συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT. Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανόν να επιμηκύνουν το διάστημα QTc είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, υποκαλιαιμία ή συγγενή παράταση του QT. Λοιμώξεις Κύρια φαρμακοδυναμική δράση του Gilenya είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% της αρχικής τους τιμής. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη παρακράτηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς του λεμφικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά την διακοπή της προηγούμενης θεραπείας) γενική εξέταση αίματος. Συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδική γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τον 3 μήνα και στη συνέχεια τουλάχιστον ετησίως, και σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοίμωξης. Εάν επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x109/l, πρέπει να διακόπεται η θεραπεία έως την επαναφορά, διότι στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φινγκολιμόδη διεκόπτετο σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων <0,2x109/l. Ή έναρξη της θεραπείας με Gilenya πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδοχή τη. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ανοσία τους έναντι της ανεμευλογιάς πριν από τη θεραπεία με Gilenya. Συνιστάται οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμευλογιάς επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους σχήματος εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς να υπόκεινται σε έλεγχο αντισωμάτων έναντι του ιού ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Για τους VZV αρνητικούς ασθενείς συνιστάται πλήρες σχήμα εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya (βλ. παράγραφο 4.8). Ή 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, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με Gilenya πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν στο γιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προσωρινή διακοπή του Gilenya πρέπει να εξετάζεται εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη και πρέπει να μελετάται η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν την επανέναρξη της θεραπείας. Μεμονωμένα περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (μιας μυκητιασικής λοίμωξης) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με σημεία και συμπτώματα συμβατά με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα (π.χ. κεφαλαλγία συνοδευόμενη από νοητικές μεταβολές όπως σύγχυση, ψευδαισθήσεις και/ή μεταβολές της προσωπικότητας) θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση. Εάν διαγνωσθεί κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, θα πρέπει να ανασταλεί η αγωγή με φινγκολιμόδη και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να συγκαλείται διεπιστημονικό συμβούλιο (π.χ. με ειδικό λοιμωξιολόγο) σε περίπτωση που απαιτείται επανέναρξη της φινγκολιμόδης). Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη οφειλόμενη στον ιό John Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να εμφανισθεί μόνο παρουσία JCV λοίμωξης. Εάν γίνει έλεγχος για JCV, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντι-JCV αντισωμάτων δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ένας αρνητικός έλεγχος αντι-JCV αντισωμάτων δεν αποκλείει την πιθανότητα μεταγενέστερης JCVλοίμωξης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη μια αρχική MRI (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Κατά τη διάρκεια των τακτικών MRI (σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές οδηγίες), οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για βλάβες που υποδηλώνουν PML. Η MRI μπορεί να θεωρηθεί μέρος της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για PML. Εάν υπάρχει υποψία PML, η MRI θα πρέπει να διενεργείται άμεσα για διαγνωστικούς λόγους και η θεραπεία με φινγκολιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου αποκλεισθεί η PML. Η απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να διαρκέσει έως και δύο μήνες και επομένως πρέπει να συνεχίζεται η επαγρύπνηση 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 διαταραχές της όρασης έχει αναφερθεί στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg και παρουσιάστηκε κυρίως στους πρώτους 3-4 μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική εκτίμηση στους 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν οπτικές διαταραχές οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του βυθού, 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 ενανετκιμώνται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία. Η συνέχιση του Gilenya σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται διακοπή του Gilenya εάν άνας 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 διεκόπτετο 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 αιτιολογική συσχέτιση με τη φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν 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 χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). Εξαιτίας των ανοσοκατασταλτικών 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 επιπέδων 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 συχνότερος έλεγχος, ο οποίος θα συμπεριλαμβάνει μετρήσεις χολερυθρίνης ορού και αλκαλικής φωσφατάσης (ALP). Σε επαναλπτική επιβεβαίωση των ηπατικών τρανσαμινασών άνω του 5πλάσιου του ULN, η θεραπεία με Gilenya πρέπει να διακόπεται και να ξαναρχίζει μόνο με την επαναφορά των ηπατικών τρανσαμινασών στα φυσιολογικά επίπεδα. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ή ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα, πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα και πρέπει να διακόπεται το Gilenya εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική δυσλειτουργία

(για παράδειγμα επίπεδα τρανσαμινασών υψηλότερα από 5πλάσια του ULN και/ή αυξήσεις της χολερυθρίνης του φορού). Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν διαπιστωθεί ή όχι κάποια άλλη αιτία ηπατικής διαταραχής και από το αν τα 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 φινγκολιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα με την ανακατανομή τους στα δευτερεύοντα όργανα του λεμφικού συστήματος, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κατάστασης υποσυνόλων των λεμφοκυττάρων ενός ασθενούς που λαμβάνει Gilenya. Εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων απαιτούν μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων. Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση Στις προεγκριτικές κλινικές δοκιμές αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση και συνιστάται ειδική φροντίδα εάν χορηγείται Gilenya σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Σε κλινικές δοκιμές στη σκλήρυνση κατά πλάκας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 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 επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Στη διετή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gilenya. 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 Επάνιες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχουν αναφερθεί στη δόση των 0,5 mg σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν αιφνίδια έναρξη σοβαρής κεφαλαλγίας, ναυτία, έμετο, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διαταραχές της όρασης και σπασμούς. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες νευρολογικές συνέπειες. Σε πιθανολογούμενο PRES, το Gilenya θα πρέπει να διακόπτεται. Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά 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'όψη 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. κυτταροπενία). Το Gilenya μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά την διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης. Για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης θα πρέπει να είναι ικανή για την επαναφορά του αιμοδιαγράμματος σε φυσιολογικά επίπεδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου 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 δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 3.5 μήνες. Απαιτείται προσοχή ως προς τις πιθανές ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις κατά την μετάβαση των ασθενών από ναταλιζουμάμπη ή τεριφλουνομίδη σε Gilenya. Η αλεμτουζουμάμπη ασκεί ισχυρές και παρατεταμένες ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Επειδή η πραγματική διάρκεια των δράσεων αυτών είναι άγνωστη, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Gilenya μετά την αλεμτουζουμάμπη εκτός εάν τα οφέλη μιας τέτοιας θεραπείας υπερέχουν σαφώς των κινδύνων για τον κάθε ασθενή. Η απόφαση να χορηγηθεί παρατεταμένη ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση. Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450 Ο συνδυασμός της φινγκολιμόδης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450 θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερικό δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Gilenya (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται επαγρύπνηση για δερματικές βλάβες και συνιστάται ιατρική αξιολόγηση του δέρματος κατά την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον μετά από ένα έτος και ακολούθως τουλάχιστον ετησίως λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εκτίμηση. Ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε δερματολόγο σε περίπτωση που εντοπίζονται ύποπτες βλάβες. Διακοπή της θεραπείας Εάν ληφθεί απόφαση διακοπής της θεραπείας με Gilenya, χρειάζεται διάστημα έκπλυσης 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία, με βάση τον χρόνο ημίσειας ζωής, για την κάθαρση της φινγκολιμόδης από την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2). Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, επανέρχεται σταδιακά στο φυσιολογικό εύρος μέσα σε 1-2 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1). Η έναρξη άλλων θεραπειών κατά τη διάρκεια αυτού του μεσοδιαστήματος θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του Gilenya μπορεί να οδηγήσει σε συνεργιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και ως εκ τούτου συνιστάται προσοχή. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσης** 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, η τεριφλουνομίδη ή η μιτοξανδρόνη, σε Gilenya (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας η ταυτόχρονη θεραπεία των υποτροπών με βραχείο κορτικοστεροειδών δε συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων. Εμβολιασμός Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη θεραπεία με Gilenya, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχει κίνδυνο λοιμώξεων και πρέπει συνεπώς να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Δραστικές ουσίες που προκαλούν βραδυκαρδία Η φινγκολιμόδη έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ατενολάλη και διλτιαζέμη. Όταν η φινγκολιμόδη συγχορηγήθηκε με ατενολάλη σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε πρόσθετη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15% στην έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, μια επίδραση που δεν παρατηρείται με την διλτιαζέμη. Η θεραπεία με Gilenya δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς, ή άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες δυνατόν να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό, όπως ανταρρυθμικά τάξεως Ia και III, αναστολείς διαύλων ασβεστίου (όπως ιβαμπραδίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη), διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη, λόγω των πιθανών συνεργικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας αυτών των ασθενών με Gilenya, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικά προϊόντα που δεν μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας, και συνιστάται τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση σε περίπτωση που δεν μπορεί να διακοπεί η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στη φινγκολιμόδη Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP4F2. Άλλα ένζυμα όπως το CYP3A4 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μεταβολισμό της, ιδιαίτερα σε περίπτωση ισχυρής επαγωγής του CYP3A4. Ισχυροί αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη διάθεση της φινγκολιμόδης. Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με κετοκοναζόλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,7 φορές της έκθεσης στη φινγκολιμόδη και στη φωσφορική φινγκολιμόδη (AUC) με αναστολή του CYP4F2. Συνιστάται προσοχή με τις δραστικές ουσίες που δυνατόν να αναστέλλουν το CYP3A4 (αναστολείς 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 φινγκολιμόδης 2 mg μείωσε την AUC της φινγκολιμόδης 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 φινγκολιμόδης και του μεταβολίτη της τουλάχιστον στον ίδιο βαθμό. Επειδή αυτό θα μπορούσε δυνητικά 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 φινγκολιμόδης σε άλλες δραστικές ουσίες Η φινγκολιμόδη είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με δραστικές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από τα ένζυμα του CYP450 ή από υποστρώματα των κύριων πρωτεϊνών μεταφοράς. Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με κυκλοσπορίνη δεν επέφερε οποιαδήποτε μεταβολή στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη ή στην έκθεση στη φινγκολιμόδη. Επομένως, η φινγκολιμόδη δεν αναμένεται να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4. Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με από του στόματος αντισυλλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) δεν επέφερε καμία μεταβολή στην έκθεση στα από του στόματος αντισυλληπτικά. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φινγκολιμόδης στην έκθεση σε αυτά. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με Gilenya. Δεδομένου ότι χρειάζονται περίπου δύο μήνες για να αποβληθεί η φινγκολιμόδη από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4), ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο μπορεί να παραμείνει και η αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Εγκυμοσύνη Πριν την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης. Ενόσω 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 τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα συμπεριλαμβανομένης της απώλειας του εμβρύου και ανωμαλιών οργάνων, κυρίως μονήρη αρτηριακό κορμό και έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, ο υποδοχέας που επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη (υποδοχέας της 1Φωσφορικής 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 υπό θεραπεία ζώων σε συγκεντρώσεις 2-3 φορές υψηλότερες από εκείνες που μετρήθηκαν στο μητρικό πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της φινγκολιμόδης στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν Gilenya, δεν πρέπει να θηλάζουν. Γονιμότητα Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο 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,

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών						
	Πολύ Συχνές	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες*****	**Πολύ σπάνιες*****	**Μη γνωστές****
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γρίπη Παραρρινοκολπίτιδα	Ερπητικές λοιμώξεις Βρογχίτιδα Τριχοφυτία ποικιλόχρους	Πνευμονία			Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις
Νεοπλάσματα καλοήθη,κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα		Λέμφωμα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφοπενία Λευκοπενία				Περιφερικό οίδημα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων εξάνθημα, κνίδωση και αγγειοοίδημα, με την έναρξη της θεραπείας
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 Κολποκοιλιακός αποκλεισμός			Αναστροφή του επάρματος T	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Δύσπνοια				
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια		Ναυτία			
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	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αυξημένες ALT, γ-γλουταμυλική τρανσφεράση, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση)	Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος	Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων			

* Δεν αναφέρθηκε στις Μελέτες FREEDOMS, FREEDOMS II και TRANSFORMS. Η κατηγορία συχνότητας βασίστηκε σε εικοζάμενη έκθεση στην φινγκολιμόδη 10.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες.
** PML και κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4).
*** Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από αυθόρμητες αναφορές και βιβλιογραφία

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 δραστικό 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 2ετής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 854 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη (εικονικό φάρμακο: 418). Η μελέτη D2309 (FREEDOMS II) ήταν μια 2ετής 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 συχνότερες 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 της ALT (2,2%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στη Μελέτη D2302 (TRANSFORMS), μια 1ετή μελέτη σε 849 ασθενείς που έλαβαν φινγκολιμόδη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η ιντερφερόνη β1a 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), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση 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 λάμβαναν Gilenya. Ορισμένες περιπτώσεις γενικευμένης ερπητικής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί ακόμη και στη δόση των 0,5 mg. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοιμώξεων από ευκαιριακά παθογόνα, όπως ιογενείς (π.χ. από ιό ανεμευλογιάς ζωστήρα [HSV]), ιό John Cunningham [JCV] που προκαλεί Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια, ιό του απλού έρπητα [HSV]), μυκητιασικές (π.χ. κρυπτοκοκκικές συμπεριλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) ή βακτηριακές (π.χ. άτυπο μυκοβακτηρίδιο) (βλ. παράγραφο 4.4). *Οίδημα της ωχράς κηλίδας* Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάστηκε οίδημα της ωχράς κηλίδας στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 0,5 mg και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν την υψηλότερη δόση των 1,25 mg. Η πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 3-4 μήνες της θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν θαμπή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώσθηκαν σε συνήθη οφθαλμολογική εξέταση. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας γενικώς βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή του Gilenya. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από επανέκθεση δεν έχει αξιολογηθεί. Η συχνότητα του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αυξάνεται σε ασθενείς με 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 μεταμόσχευσης νεφρού, στις οποίες συμπεριελήφθησαν 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 καθυστερήσεις 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 μέσος 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 απέδραμαν 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 (παράταση του μεσοδιαστήματος PR όπως απεικονίζεται στο ΗΚΓ) μετά την έναρξη της θεραπείας στο 4,7% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg, στο 2,8% των ασθενών σε ενδομυϊκή ιντερφερόνη β1a και στο 1,6% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός διαπιστώθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 0,2% των ασθενών σε Gilenya 0,5 mg. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές παροδικού, πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή κατά τη διάρκεια της εξάωρης περιόδου παρακολούθησης μετά την πρώτη δόση του Gilenya. Οι ασθενείς ανέρρωσαν αυτόματα. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας που παρατηρήθηκαν τόσο στο πλαίσιο κλινικών μελετών όσο και μετά την κυκλοφορία ήταν κατά κανόνα παροδικές, ασυμπτωματικές και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Παρότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση, ένας ασθενής σε Gilenya 0,5 mg έλαβε ισοπρεναλίνη για ασυμπτωματικό δεύτερου βαθμού Mobitz I κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μεμονωμένα συμβάντα όψιμης 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 συνέχιση της θεραπείας. Υπέρταση αναφέρθηκε στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπέρτασης μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας και την πρώτη ημέρα της θεραπείας οι οποίες πιθανόν να απαιτούσαν θεραπεία με αντιυπερτασικούς παράγοντες ή διακοπή του Gilenya (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση). *Ηπατική λειτουργία* Αυξημένα ηπατικά ένζυμα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπό Gilenya. Σε κλινικές μελέτες το 8,0% και το 1,8% των ασθενών που έλαβαν Gilenya 0,5 mg παρουσίασαν ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων της ALT στον ορό ≥3x ULN (ανώτατο φυσιολογικό όριο) και ≥5x ULN, αντίστοιχα. Υποτροπή των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών παρουσιάστηκε κατά την επανέναρξη της αγωγής σε ορισμένους ασθενείς, γεγονός που υποστηρίζει τη συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 2 μήνες από τη διακοπή του Gilenya. Σε μικρό αριθμό ασθενών (N=10 με 1,25 mg, N=2 με 0,5 mg) που παρουσίασαν αυξήσεις της ALT ≥5x ULN και που συνέχισαν τη θεραπεία με Gilenya, τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 5 μήνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Ηπατική λειτουργία). *Διαταραχές του 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 περιελάμβαναν ισχαιμικά και αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άτυπες νευρολογικές διαταραχές, όπως εκδηλώσεις προσομοιάζουσες 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 μοιραία έκβαση. Η επίπτωση των περιστατικών λεμφώματος (από Β-κύτταρα και από Τ-κύτταρα) ήταν υψηλότερη στις κλινικές μελέτες από αυτήν που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό. *Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο* Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (HPS) με μοιραία έκβαση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσία λοίμωξης. Το HPS αποτελεί μια σπάνια πάθηση η οποία έχει περιγραφεί επί εδάφους λοιμώξεων, ανοσοκαταστολής και ποικίλων αυτοανόσων νοσημάτων. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr **4.9 Υπερδοσολογία** Εφάπαξ δόσεις έως 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 αντιδραστικότητα των αεραγωγών. Η φινγκολιμόδη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία κατά την έναρξη της θεραπείας. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού συνήθως αρχίζει μέσα σε μια ώρα από την πρώτη δόση, και είναι πιο έντονη τις πρώτες 6 ώρες. Η αρνητική χρονοτρόπος δράση του Gilenya εμμένει πέραν των 6 ωρών και υποχωρεί σταδιακά τις επόμενες ημέρες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 για λεπτομέρειες). Έχουν υπάρξει αναφορές βραδείας κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, με μεμονωμένες αναφορές παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν η υπερδοσολογία αφορά την πρώτη έκθεση στο Gilenya, είναι σημαντικό να παρακολουθηθούν οι ασθενείς με συνεχές (πραγματικού χρόνου) ΗΚΓ και μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα, τουλάχιστον κατά τις πρώτες 6 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm ή το ΗΚΓ στις 6 ώρες μετά την πρώτη δόση εμφανίζει κολποκοιλιακό αποκλεισμό 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 κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης και της ολονύκτιας παρακολούθησης. Ούτε η αιμοδιύλιση ούτε η πλασμαφαίρεση οδηγούν σε απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA27 Μηχανισμός δράσης Η φινγκολιμόδη είναι τροποποιητής των υποδοχέων της 1φωσφορικής σφιγγοσίνης. Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται από την κινάση της σφιγγοσίνης στο δραστικό μεταβολίτη φωσφορική φινγκολιμόδη. Η φωσφορική φινγκολιμόδη προσδένεται σε μικρές νανογραμμομοριακές συγκεντρώσεις στον υποδοχέα 1 της 1φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P) που βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να συνδεθεί στον S1P υποδοχέα 1 που βρίσκεται στα νευρικά κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής των υποδοχέων S1P στα λεμφοκύτταρα, η φωσφορική φινγκολιμόδη αναστέλλει την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφαδένες, 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-φλεγμονωδών Th17 κυττάρων, στο ΚΝΣ, όπου θα συμμετείχαν στη φλεγμονή και στη βλάβη του νευρικού ιστού. Μελέτες σε ζώα και in vitro πειράματα δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη μπορεί ακόμη να δρα μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς S1P στα νευρικά κύτταρα. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις Μέσα σε 4-6 ώρες από την πρώτη δόση της φινγκολιμόδης 0,5 mg, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώνεται σε περίπου 75% της αρχικής τους τιμής στο περιφερικό αίμα. Με συνεχή καθημερινή χορήγηση, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνεχίζει να μειώνεται για διάστημα δύο εβδομάδων, προσεγγίζοντας έναν ελάχιστο αριθμό περίπου 500 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 πλειονότητα των Τ και Β λεμφοκυττάρων κυκλοφορούν φυσιολογικά μέσω των οργάνων του λεμφικού συστήματος και είναι τα κύτταρα που κυρίως επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Περίπου το 15-20% των Τ λεμφοκυττάρων ανήκουν στον φαινότυπο των Δραστικών Κυττάρων Μνήμης, και είναι κύτταρα σημαντικά για την περιφερική 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, επιτυγχάνονται φυσιολογικοί αριθμοί μέσα σε έναν έως δύο μήνες. Η χρόνια χορήγηση φινγκολιμόδης οδηγεί σε ήπια μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων σε περίπου 80% της αρχικής τους τιμής. Τα μονοκύτταρα δεν επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Η φινγκολιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και 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 αναστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Η εισπνεόμενη σαλμετερόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασκεί μέτρια θετική χρονοτρόπο δράση. Με την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη υπάρχει αύξηση των πρόωρων κολπικών συστολών, αλλά δεν υπάρχει αυξημένο ποσοστό κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού ή κοιλιακών αρρυθμιών ή έκτακτων κοιλιακών 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 ανιχνεύσιμη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών όπως αυτή υπολογίζεται με τον FEV_1 και την συχνότητα μέγιστης εκπνεόμενης ροής (FEF) 25-75. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις φινγκολιμόδης ≥5 mg (10πλάσια της συνιστώμενης δόσης) συσχετίζονται με δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Θεραπεία με φινγκολιμόδη με πολλαπλές δόσεις 0,5, 1,25 ή 5 mg δε συσχετίζεται με διαταραχή της οξυγόνωσης ή του αποκορεσμού οξυγόνου με άσκηση ή με αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε μεθαχολίνη. Άτομα υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσιάζουν φυσιολογική βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση σε εισπνεόμενους β-αγωνιστές. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια Η αποτελεσματικότητα του Gilenya έχει καταδειχθεί σε δύο μελέτες που αξιολόγησαν άπαξ ημερησίως δόσεις της φινγκολιμόδης 0,5 mg και 1,25 mg σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα 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 2ετής 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 τα χαρακτηριστικά στην έναρξη ήταν: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,7 έτη, και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη δόση των 0,5 mg και 1,25 mg σε οποιοδήποτε καταληκτικό σημείο.

Πίνακας 1: Μελέτη D2301 (FREEDOMS): Κύρια αποτελέσματα		
	Φινγκολιμόδη 0.5mg	Εικονικό φάρμακο
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,18**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	70%**	46%
Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο Εξέλιξη της Αναπηρίας† Αναλογία κινδύνου (95% CI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
Καταληκτικά σημεία MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός ενισχυμένων με Gd εστιών τον Μήνα 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	0,7 (0,8)**	1,0 (1,3)

† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα
** p<0,001, *p<0,05 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο
Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.

Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη FREEDOMS, διάρκειας 24 μηνών, είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2301E1), τυφλοποιημένης δόσης και να λάβουν φινγκολιμόδη. Συνολικά εισήλθαν 920 ασθενείς (n=331 συνέχισαν με 0,5 mg, 289 συνέχισαν με 1,25 mg, 155 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 0,5 mg και 145 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 36), 856 ασθενείς (93%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 24 και 36, η ετήσια συχνότητα υποτροπών (ARR) για τους ασθενείς σε 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν

Πίνακας 2: Μελέτη D2309 (FREEDOMS 2): Κύρια αποτελέσματα		
	Φινγκολιμόδη 0,5 mg	Εικονικό φάρμακο
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό 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 † Αναλογία κινδύνου (95% CI)	25% 0,83 (0,61, 1,12)	29%
Καταληκτικά σημεία MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd τον 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)

† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα.
** p<0,001 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.
Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.

στα 0,5 mg ήταν 0,17 (0,21 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από το εικονικό φάρμακο σε φινγκολιμόδη 0,5 mg ήταν 0,22 (0,42 στη βασική μελέτη). Συγκρίσιμα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μια επαναλληπτική μελέτη της φινγκολιμόδης, διάρκειας 2 ετών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσεως III σε 1.083 ασθενείς (n=358 σε 0,5 mg, 370 σε 1,25 mg, 355 σε εικονικό φάρμακο) με RRMS (D2309, FREEDOMS 2). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών των ασθενών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 41 έτη, διάρκεια νόσου 8,9 έτη, βαθμολογία EDSS 2,5.
Η μελέτη D2302 (TRANSFORMS) ήταν μια 1-ετής τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (ιντερφερόνη β1a) μελέτη Φάσης III σε 1.280 ασθενείς (n=429 σε 0,5 mg, 420 σε 1,25 mg, 431 σε ιντερφερόνη 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 στις δόσεις των 0,5 mg και 1,25 mg στα καταλληκτικά σημεία της μελέτης.

Πίνακας 3: Μελέτη D2302 (TRANSFORMS): Κύρια αποτελέσματα

	Φινγκολιμόδη 0,5mg	Ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg
Κλινικά καταλληκτικά σημεία		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταλληκτικό 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† Αναλογία κινδύνου (95% CI)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%
Καταλληκτικά σημεία MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων T2 εστιών εντός 12 μηνών	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd στους 12 μήνες	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 12 μήνες	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)

† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση κατά 1 μονάδα της EDSS η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα.
* p<0,01,** p<0,001, συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1a
Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταλληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.

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 φινγκολιμόδη. Συνολικά εισήλθαν 1.030 ασθενείς, ωστόσο 3 από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία, (n=356 συνέχισαν με 0,5 mg, 330 συνέχισαν με 1,25 mg, 167 μετέβησαν από ιντερφερόνη βήτα-1a σε 0,5 mg και 174 από ιντερφερόνη βήτα-1a σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 24), 882 ασθενείς (86%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 12 και 24, η ARR για τους ασθενείς σε φινγκολιμόδη 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στα 0,5 mg ήταν 0,20 (0,19 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από ιντερφερόνη βήτα-1a σε φινγκολιμόδη 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 συχνότητας υποτροπών σε σχέση με το συγκριτικό φάρμακο σε υποομάδες που ορίστηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, την προηγούμενη θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκας, τη δραστηριότητα της νόσου ή τα επίπεδα αναπηρίας στην έναρξη της μελέτης. Περαιτέρω αναλύσεις των δεδομένων των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν σταθερά θεραπευτικά αποτελέσματα στις υποομάδες ασθενών με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Gilenya σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη σκλήρυνση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Δεδομένα φαρμακοκινητικής αποκτήθηκαν από υγιείς εθελοντές, από ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και από ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ο φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης υπεύθυνος για την αποτελεσματικότητα είναι η φωσφορική φινγκολιμόδη. Απορρόφηση Η απορρόφηση της φινγκολιμόδης είναι βραδεία (t_{max} 12-16 ώρες) και εκτεταμένη (≥85%). Η φαινόμενη 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 άπαξ ημερησίως χορήγηση και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 10 φορές υψηλότερα σε σχέση με την αρχική δόση. Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει τη C_{max} ή την έκθεση (AUC) στη φινγκολιμόδη. Η C_{max} της φωσφορικής φινγκολιμόδης παρουσίασε μικρή αύξηση κατά 34% αλλά η έκθεση (AUC) παρέμεινε αμετάβλητη. Επομένως, το Gilenya μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2). Κατανομή Η φινγκολιμόδη κατανέμεται σε μεγάλο βαθμό στα ερυθρά αιμοσφαίρια, με το κλάσμα στα αιμοσφαίρια να είναι 86%. Η φωσφορική φινγκολιμόδη παρουσιάζει μικρότερη πρόσληψη από τα αιμοσφαίρια της τάξης του <17%. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες (>99%). Η φινγκολιμόδη κατανέμεται εκτεταμένα σε σωματικούς ιστούς με όγκο κατανομής περίπου 1.200±260 λίτρα. Μία μελέτη σε τέσσερα υγιή άτομα, τα οποία έλαβαν μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένου αναλόγου της φινγκολιμόδης, απέδειξε ότι η φινγκολιμόδη διεισδύει στον εγκέφαλο. Σε μία μελέτη σε 13 άρρενες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, οι οποίοι έλαβαν Gilenya 0,5 mg/ημέρα, η μέση ποσότητα φινγκολιμόδης (και φωσφορικής φινγκολιμόδης) στο σπέρμα της εκσπερμάτισης, σε σταθερή κατάσταση, ήταν περίπου 10.000 φορές χαμηλότερη από την από του στόματος χορηγηθείσα δόση (0,5 mg). Βιομετασχηματισμός Η φινγκολιμόδη μετασχηματίζεται στον άνθρωπο με αναστρέψιμη στερεοεκλεκτική φωσφορυλίωση στο φαρμακολογικά δραστικό (S)-εναντιομερές της φωσφορικής φινγκολιμόδης. Η φινγκολιμόδη αποβάλλεται με οξειδωτικό βιομετασχηματισμό καταλυόμενο κυρίως μέσω του CYP4F2 και πιθανώς άλλων ισοενζύμων και με επακόλουθη αποδόμηση ομοιάζουσα με εκείνη των λιπαρών οξέων σε αδραναείς μεταβολίτες. Παρατηρήθηκε επίσης σχηματισμός φαρμακολογικά αδρανών μη πολικών κεραμιδικών αναλόγων της φινγκολιμόδης. Το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της φινγκολιμόδης έχει εν μέρει ταυτοποιηθεί και πιθανόν να είναι είτε το CYP4F2 είτε το CYP3A4. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση [14C] φινγκολιμόδης, τα μείζονα σχετιζόμενα με τη φινγκολιμόδη συστατικά στο αίμα, όπως συνάγεται από τη συμβολή τους στην AUC έως 3-4 ημέρες μετά τη δόση των ολικών ραδιοσημασμένων συστατικών, είναι η ίδια η φινγκολιμόδη (23%), η φωσφορική φινγκολιμόδη (10%) και αδραναείς μεταβολίτες (μεταβολίτης M3 καρβοξυλικού οξέος (8%), κεραμιδικός μεταβολίτης M29 (9%) και κεραμιδικός μεταβολίτης M30 (7%)). Αποβολή Η κάθαρση της φινγκολιμόδης στο αίμα είναι 6,3±2,3 l/h και ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής (t1/2) είναι 6-9 ημέρες. Τα επίπεδα φινγκολιμόδης και φωσφορικής φινγκολιμόδης στο αίμα μειώνονται παράλληλα στην τελική φάση, γεγονός που οδηγεί σε παρόμοιους χρόνους ημίσειας ζωής και για τις δύο. Μετά από χορήγηση από του στόματος, περίπου το 81% της δόσης αποβάλλεται βραδέως στα ούρα ως αδραναείς μεταβολίτες. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη δεν αποβάλλονται αναλλοίωτες στα ούρα, αλλά τα μείζονα συστατικά βρίσκονται στα κόπρανα, σε ποσότητες που αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο από 2,5% της δόσης η καθεμιά. Μετά από 3-4 ημέρες, η ανάκτηση της χορηγούμενης δόσης είναι 89%. Γραμμικότητα Οι συγκεντρώσεις της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης αυξάνονται με εμφανώς ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις 0,5 mg ή 1,25 mg. Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών Η φαρμακοκινητική της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν διαφέρουν σε άνδρες και γυναίκες, σε ασθενείς διαφορετικής εθνοτικής προέλευσης, ή σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε άτομα με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A, B, και C), δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη Cmax της φινγκολιμόδης, όμως η έκθεση στη φινγκολιμόδη (AUC) αυξήθηκε αντίστοιχα κατά 12%, 44%, και 103%. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C), η Cmax της φωσφορικής φινγκολιμόδης μειώθηκε κατά 22% και η AUC δεν μεταβλήθηκε ουσιαστικά. Η φαρμακοκινητική της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της φινγκολιμόδης παραμένει αμετάβλητος σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, όμως παρατείνεται κατά περίπου 50% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η φινγκολιμόδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 4.3). Η φινγκολιμόδη 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 χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.2). Παιδιατρικός πληθυσμός Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μια μελέτη μεταμόσχευσης νεφρού στην οποία συμπεριελήφθησαν 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 φινγκολιμόδης σε παιδιά. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας της φινγκολιμόδης εκτιμήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το λεμφικό σύστημα (λεμφοπενία και λεμφική ατροφία), οι πνεύμονες (αυξημένο βάρος, υπερτροφία λείων μυών στην βρογχοκυψελιδική συμβολή) και η καρδιά (αρνητική χρονοτρόπος επίδραση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, περιαγγειακές μεταβολές και εκφυλισμός του μυοκαρδίου) σε αρκετά είδη, τα αιμοφόρα αγγεία (αγγειοπάθεια) σε αρουραίους μόνο σε δόσεις 0,15 mg/kg και υψηλότερες, σε 2-ετή μελέτη, δόσεις που αντιπροσωπεύουν περίπου 4πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία καρκινογένεσης σε 2ετή μελέτη σε αρουραίους σε από του στόματος δόσεις φινγκολιμόδης 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 2ετή μελέτη σε ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος σε δόσεις 0,25 mg/kg και άνω που αντιπροσωπεύουν κατά προσέγγιση 6πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Η φινγκολιμόδη δεν ήταν ούτε μεταλλαξογόνος ούτε προκάλεσε κατάτμηση χρωμοσωμάτων σε μελέτες σε ζώα. Η φινγκολιμόδη δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό/την κινητικότητα του σπέρματος ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε (10 mg/kg), η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 150πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Η φινγκολιμόδη ήταν τερατογόνος στον αρουραίο όταν χορηγήθηκε σε δόσεις 0,1 mg/kg ή υψηλότερες. Στις συχνότερες εμβρυϊκές σπλαγχνικές δυσμορφίες συμπεριλαμβάνονταν ο μονήρης αρτηριακός κορμός και το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η τερατογόνος δράση σε κουνέλια δεν κατέστη δυνατόν να αξιολογηθεί πλήρως, όμως παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυϊκή θνητότητα με δόσεις 1,5 mg/kg και υψηλότερες, και μείωση των βιωσίμων εμβρύων καθώς επίσης και καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύων με 5 mg/kg. Σε αρουραίους, η επιβίωση 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 φινγκολιμόδη. Η φινγκολιμόδη απεκκρίθηκε στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων κατά τη γαλουχία. Η φινγκολιμόδη και οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντιο φραγμό σε έγκυα κουνέλια. Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου Δεν αναμένεται κίνδυνος για το περιβάλλον λόγω της χρήσης του Gilenya από ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.
6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων Πυρήνας καψακίου: Μαγνήσιο στεατικό Μαννιτόλη Περίβλημα του καψακίου: Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) Διοξείδιο του τιτανίου (E171) Ζελατίνη Μελάνι εκτύπωσης: Κόμμεα λάκκας (E904) Αφυδατωμένη αλκοόλη Ισοπροπυλική αλκοόλη Βουτυλική αλκοόλη Προπυλενογλυκόλη Κεκαθαρμένο ύδωρ Αμμωνίας πυκνής διάλυμα Καλίου υδροξείδιο Σιδήρου υδροξείδιο μαύρο (E172) Σιδήρου υδροξείδιο κίτρινο (E172) Διοξείδιο του τιτανίου (E171) 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 διάτρητης 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/1/11/677/001006
9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Μαρτίου 2011 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Νοεμβρίου 2015
10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 25 Ιανουαρίου 2016
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

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και Θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Hotel Corfu Imperial Grecotel
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Σημειώσεις

11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας
Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

18-21 Μαΐου 2017
Hotel Corfu Imperial Grecotel
Κέρκυρα
www.neurology-symposium2017.gr

ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Σημειώσεις

Σημειώσεις

ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

12ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας

Διάγνωση και θεραπεία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις Κινητικές Διαταραχές

7-10 Ιουνίου 2018

Rodos Palace Convention Center

Ρόδος

Θα χορηγηθούν μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

www.neurology-symposium2018.gr

Οργανωτικό - Συντονιστικό Γραφείο/Γραμματεία:

Conferre S.A.

Συνεδριακή Α.Ε./Conferre S.A.: "The Art of Bringing People Together"
Λεωφ. Σταύρου Νιάρχου, θέση Μάρες, 451 10 Ιωάννινα, Τηλ: +30 26510 68610, Fax: +30 26510 68611
E-mail: info@conferre.gr, Website: www.conferre.gr