



**Επιστημονική
Διημερίδα με θέμα**

**«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης:
Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»**

6-7

**Σεπτεμβρίου 2017
Ολυμπιακό Μουσείο
Θεσσαλονίκη**

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ



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 Περιληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Χαιρετισμός.....	4
Επιτροπές.....	6
Επιστημονικό Πρόγραμμα	8
Προσκεκλημένοι Πρόεδροι - Ομιλητές	14
Γενικές Πληροφορίες	20
Ευχαριστίες	23
Σημειώσεις	24



«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»

Χ Α Ι Ρ Ε Τ Ι Σ Μ Ο Σ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε για την πραγματοποίηση της Επιστημονικής Διημερίδας με θέμα «Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα & Προϋποθέσεις». Η Διημερίδα διοργανώνεται από την Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ.) και θα πραγματοποιηθεί στις 6 και 7 Σεπτεμβρίου 2017, στο Ολυμπιακό Μουσείο, στη Θεσσαλονίκη. Η ΕΛΛ.Α.ΝΑ., η οποία είναι επιστημονικός φορέας που ιδρύθηκε από κλινικούς νευρολόγους και επιστήμονες βασικών επιστημών από τα επτά Πανεπιστήμια και τρία ερευνητικά ινστιτούτα της Πατρίδας μας, στόχο έχει την προώθηση της εκπαίδευσης και έρευνας σε θέματα που άπτονται του γνωστικού αντικειμένου της Νευροανοσολογίας.

Ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική πρόοδος στην έρευνα για την ανοσοπαθogenεία, τη διάγνωση, και τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Πρωταρχικής σημασίας ωστόσο είναι η ορθή διάγνωση, η έγκαιρη έναρξη και παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία. Η πρόοδος στην έρευνα για τη νόσο, η εμπειρία που συσσωρεύεται τα τελευταία 25 σχεδόν χρόνια από τη θεραπεία, ο ολοένα και αυξανόμενος αριθμός ανοσοτροποποιητικών θεραπειών με τις ιδιαιτερότητές τους σε θέματα παρακολούθησης, ανεπιθύμητων ενεργειών και ενδεχόμενων επιπλοκών, είναι λόγοι που καθιστούν όλο και πιο επιτακτική την ανάγκη για ολιστική, εξατομικευμένη και ενδελεχή προσέγγιση της νόσου σε όλα τα επίπεδα από ομάδα εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας και όχι μεμονωμένα από έναν ιατρό.

Για όλους αυτούς τους λόγους έχει ξεκινήσει η συζήτηση σε Ευρωπαϊκό επίπεδο για την αναγκαιότητα λειτουργίας Κέντρων Πολλαπλής Σκλήρυνσης. Οι λόγοι για την ανάπτυξη τέτοιων εξειδικευμένων κέντρων, τα ενδεχόμενα ποιοτικά χαρακτηριστικά ως προς την οργάνωση και λειτουργία τους θα συζητηθούν σε αυτήν τη διημερίδα. Η εξοικείωση των κλινικών νευρολόγων και η συνεργασία τους με τα Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης και το πώς τέτοιες δομές μπορούν να συμβάλουν στην καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών που οι ίδιοι φροντίζουν, είναι

6-7 Σεπτεμβρίου 2017 Ολυμπιακό Μουσείο • Θεσσαλονίκη

εξαιρετικής σημασίας στο περιβάλλον που διαμορφώνεται.

Ταυτόχρονα, θα αναδειχθεί η ανάγκη συνεργασίας αυτών των κέντρων με δομές όπως τα εργαστήρια Μαγνητικής Τομογραφίας και η σημασία της εξοικείωσης των κλινικών νευρολόγων με την ορθή χρήση και αξιολόγηση της MRI. Αυτή η προσέγγιση είναι απολύτως απαραίτητη για την έγκαιρη αξιολόγηση της πορείας των ασθενών, της ενεργότητας της νόσου, της πρόγνωσης της εξέλιξης της αναπηρίας, της ανταπόκρισής τους ή μη στην υποκείμενη θεραπεία, τη διαφορική διάγνωση και την έγκαιρη αναγνώριση επικείμενων ή ήδη εγκατεστημένων επιπλοκών από την ίδια τη νόσο ή τη φαρμακευτική αγωγή που ακολουθείται.

Η διημερίδα απευθύνεται σε όλους τους νευρολόγους ανεξάρτητα από την εμπειρία τους με την καθημερινή κλινική πρακτική ειδικά για τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Έχει αποκλειστικά εκπαιδευτικό χαρακτήρα και στόχος είναι οι συμμετέχοντες να αποκτήσουν σημαντικές γνώσεις με πρακτική αξία για την αποτελεσματικότερη παρακολούθηση της πορείας των ασθενών τους.

Την εκπαίδευση των συμμετεχόντων θα αναλάβουν αναγνωρισμένοι συνάδελφοι από την Ελλάδα και το εξωτερικό με προηγούμενη εκπαιδευτική εμπειρία σε αυτό το γνωστικό πεδίο.

Εκ μέρους του Διοικητικού Συμβουλίου της ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Ο Πρόεδρος
Καθηγητής Π. Παπαθανασόπουλος
Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών



«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»

Ε Π Ι Τ Ρ Ο Π Ε Σ

Ο Ρ Γ Α Ν Ω Τ Ι Κ Η Ε Π Ι Τ Ρ Ο Π Η

Πρόεδρος:

Π. Παπαθανασόπουλος

Μέλη:

Ν. Γρηγοριάδης

Ι. Ηλιόπουλος

Δ. Καραγωγέως

Γ. Κόλλιας

Κ. Κυθιντηρέας

Β. Πανουσακοπούλου

Ε. Πελίδου

Λ. Πρόμπερτ

Γ. Χατζηγεωργίου



ΕΔΡΑΙΩΜΕΝΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ¹⁻³

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ **152.500** ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ⁴

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ **487.000** ΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ⁴



ΤΥSab/01.2017

Βιβλιογραφία:

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

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



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

«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»

Ε Π Ι Σ Τ Η Μ Ο Ν Ι Κ Ο Π Ρ Ο Γ Ρ Α Μ Μ Α

Τετάρτη 6 Σεπτεμβρίου 2017

Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Διαγνωστικά εργαλεία

9:00 - 9:25

ΕΓΓΡΑΦΕΣ

9:25 - 9:30

Παρουσίαση του επιστημονικού προγράμματος
Ομ. Καθηγητής Π. Παπαθανασόπουλος
Πρόεδρος ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

9:30 - 11:30

Στρογγυλή Τράπεζα
Προεδρείο: **Θ. Καραπαναγιωτίδης, Θ. Αφράντου**

9:30 - 10:10

*Ακολουθίες MRI εγκεφάλου και νωτιαίου
μυελού: βασικές αρχές*
Κ. Κούσκουρας

10:10 - 10:50

*Λειτουργική MRI, Μαγνητική φασματοσκοπία και
δεσμιδογραφία*
Ε. Τσατσαλή-Φόρογλου

10:50 - 11:30

*Spinal manifestation of MS and Differential
diagnosis*
S. Weidauer

11:30 - 12:00

Coffee Break

12:00 - 14:00

Στρογγυλή Τράπεζα
Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος, Β. Κωσταδήμα**

12:00 - 12:40

Οπτική Συνεκτική Τομογραφία (OCT)
Φ. Τοπούζης

12:40 - 13:20

Cerebral MS mimics
S. Weidauer

13:20 - 14:00

MRI as a tool for monitoring MS
E.W. Radue

14:00 - 15:00

Lunch Break

(χορηγούμενο από Φαρμακευτική Εταιρία, σελ. 23)

6-7 Σεπτεμβρίου 2017

Ολυμπιακό Μουσείο • Θεσσαλονίκη

15:00 - 17:00

Στρογγυλή Τράπεζα

Προεδρείο: **Σ. Παπαγιαννόπουλος,**
N. Βηλαϊκίδης

15:00 - 15:40

*Οργάνωση και λειτουργία Εργαστηριακού ελέγχου:
Περιφερικό αίμα και ΕΝΥ*

Λ. Σκούρα

15:40 - 16:20

*Οργάνωση και λειτουργία Ηλεκτροφυσιολογικού
ελέγχου: Μαγνητικός ερεθισμός*

B. Κιμισκίδης

16:20 - 17:00

*Οργάνωση και λειτουργία Ηλεκτροφυσιολογικού
ελέγχου: Προκλήτά Δυναμικά*

B. Γιαντζή

17:00 - 17:30

Coffee Break

17:30 - 19:00

Στρογγυλή Τράπεζα

Προεδρείο: **Π. Ιωαννίδης, Γ. Δερετζή**

17:30 - 18:00

Βιοδείκτες στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

E. Πεηίδου

18:00 - 18:30

Νευροψυχολογικός έλεγχος

X. Μπακιρτζής

18:30 - 19:00

Ουρολογικός έλεγχος

Λ. Λασκαρίδης

19:00 - 20:00

Στρογγυλή Τράπεζα

Προεδρείο: **K. Βουμβουράκης, I. Μυλωνάς**
Προσκεκλημένος ομιλητής

*Targeting the molecular mechanisms of axonal
degeneration governing Progressive Multiple
Sclerosis*

S. Petratos

«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»

Πέμπτη 7 Σεπτεμβρίου 2017

**Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Θεραπευτικά εργαλεία - Έρευνα
Εκπαίδευση**

9:00 - 11:00

Στρογγυλή Τράπεζα

Προεδρείο: **Κ. Κυθλινηρέας, Δ. Παρίσος**

9:00 - 9:40

*Difficulties in international Multi Center MS
Studies: Controlling and Evaluation of lesions*

E.W. Radue

9:40 - 10:20

*Θεραπευτικοί Αλγόριθμοι της νόσου: ο ρόλος του
κέντρου πολλαπλής σκλήρυνσης στο νέο
θεραπευτικό περιβάλλον*

M. Παντζαράς

10:20 - 11:00

*Φαρμακοεπιδημιολογία και Πολλαπλή
Σκλήρυνση*

Δ. Κούβελας

11:00 - 11:30

Coffee Break

11:30 - 13:30

Στρογγυλή Τράπεζα

Προεδρείο: **Τ. Ντόσκας, Μ. Πασχαλίδου**

11:30 - 11:50

*Η πορεία της Β' Νευρολογικής στην εκπαίδευση και
έρευνα της Πολλαπλής Σκλήρυνσης*

I. Μυλωνάς

11:50 - 12:15

*Οργάνωση και λειτουργία του Κέντρου Πολλαπλής
Σκλήρυνσης: η εμπειρία της Θεσσαλονίκης*

M. Μποζίκη

6-7 Σεπτεμβρίου 2017

Ολυμπιακό Μουσείο • Θεσσαλονίκη

12:15 - 13:30

Ξεναγήση και επί τόπου παρουσίαση και επίδειξη μεθόδων και λειτουργίας των μονάδων του Κέντρου Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Πειραματόζωα, RT PCR

P. Λαγουδάκη

Ανοσοϊστοχημεία, Μικροσκοπηση

O. Τουλούμη

Πειραματικά μοντέλα

Π. Θεοτόκης

Stem Cells

E. Κεσίδου

Κυτταρομετρία Ροής

M. Μποζίκη

Επεξεργασία ιστών

E. Νουσιοπούλου

Bioinformatics

Φ. Μίντη

Κλινική ημέρας Κέντρου Πολλαπλής Σκλήρυνσης

I. Νικολαΐδης

Διαχείριση Κέντρου Πολλαπλής Σκλήρυνσης

E. Γρηγοριάδου

13:30 - 14:30

Lunch Break

(χορηγούμενο από Φαρμακευτική Εταιρία, σελ. 23)

14:30 - 16:30

Στρογγυλή Τράπεζα

Προεδρείο: **Γ. Χατζηγεωργίου,**
M. Μποσταντζοπούλου

14:30 - 15:10

MS registry: The Egyptian experience

M. Zakaria

15:10 - 15:50

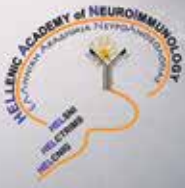
MS trainee in MS center and globally: the Belgian experience and the example of ParadigMS

B. Van Wijmeersch

15:50 - 16:30

MS center standards: The Israeli experience

D. Karussis



«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»

16:30 - 17:30

Coffee break

17:00 - 19:15

Στρογγυλή Τράπεζα

Προεδρείο: **A. Ωρολογάς, E. Κουτσουράκη**

17:00 - 17:40

Προϋποθέσεις και προαπαιτούμενα στο σχεδιασμό κλινικών μελετών στην πολλαπλή σκλήρυνση: ο ρόλος του κέντρου πολλαπλής σκλήρυνσης

Γ. Τσιβγούλης

17:40 - 18:20

Ο ρόλος του Νοσηλευτή στο Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης

X. Χρυσοβιτσάνου, Θ. Τάση

18:20 - 19:00

MS treatment monitoring: The Swiss MS center experience

S. Schippling

19:00 - 19:15

Συμπεράσματα - Κλείσιμο εκδήλωσης

Σ. Μπαλογιάννης, Π. Παπαθανασόπουλος

TECFIDERA

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΑΞΙΖΕΙ



 **Tecfidera**
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

**ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ
ΣΗΜΕΡΑ**

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος TECFIDERA: Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 33 του εντύπου.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

 **Biogen**

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

 **GENESIS**
pharma



«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ

- Karussis D.** Prof. Neurologist, Hadassah Medical Center, Jerusalem
Head of the Hadassah Unit of Neuroimmunology/MS
Center and cell therapies, President of the Israeli Society of
Neuroimmunology, Israel
- Petratos S.** Dr, Head of the Regenerative Neuroscience and
Development Laboratory, Department of Medicine, The
Alfred Hospital, Monash University, Australia
- Radue E.W.** Prof. Dr. med. Neuroradiologist, University Hospital Basel
Switzerland
- Schipling S.** Prof. Dr. Neurologist, Clinical Head, Department of
Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Research
University Medical Center Zurich and University of
Zurich, Switzerland & Senior Group Leader, Center for
Neuroscience Zurich (ZNZ), Federal Institute of Technology
(ETH), Zurich, Switzerland
- Van Wijmeersch B.** Prof. Neurologist - Immunologist at Hasselt University &
Rehabilitation & MS-Centre Overpelt, Belgium
- Weidauer S.** Neurologist - Neuroradiologist, Chief Physician of the
Neurological Clinic at the Sankt Katharinen Hospital in
Frankfurt, Germany
- Zakaria M.** Prof. Neurologist, Ain Shams University, Cairo And President
of the Egyptian society of Multiple Sclerosis
- Αφράντου Θ.** Επιμελήτρια Α' Νευρολογίας, Β' Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Βλαϊκίδης Ν.** Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.
- Βουμβουράκης Κ.** Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας, Ιατρική Σχολή
ΕΚΠΑ, Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αττικών
- Γιαντζή Β.** Νευρολόγος, Β' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ.
ΑΧΕΠΑ

6-7 Σεπτεμβρίου 2017

Ολυμπιακό Μουσείο • Θεσσαλονίκη

- Γρηγοριάδης Ν.** Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Γρηγοριάδου Ε.** Φυσικοθεραπεύτρια, Υπεύθυνη Διαχείρισης Κέντρου Πολλήσπληνης Σκλήρυνση, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Δερετζή Γ.** Νευρολόγος, Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
- Ηλιόπουλος Ι.** Καθηγητής Νευρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης
- Θεοτόκης Π.** Βιοχημικός – Βιοτεχνολόγος, Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Ιωαννίδης Π.** Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Καραπαναγιωτίδης Θ.** Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Κεσίδου Ε.** Βιολόγος, Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Κιμισκίδης Β.** Αναπηρωτής Καθηγητής Νευρολογίας – Κλινικής Νευροφυσιολογίας Α.Π.Θ., Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Κούβελλας Δ.** Καθηγητής Φαρμακολογίας, Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Α.Π.Θ.
- Κούσκουρας Κ.** Επίκουρος Καθηγητής Ακτινολογίας Α.Π.Θ. Ακτινολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Κουτσουράκη Ε.** Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Α.Π.Θ., Α' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Υπεύθυνη Ειδικών Εξωτερικών Ιατρείων Απομειλιωτικών Νοσημάτων και Σκλήρυνσης κατά πλάκας

«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»

- Κυλινητρεάς Κ.** Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο
- Κωσταδήμα Β.** Νευρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
- Λαγουδάκη Ρ.** Βιολόγος - MSc, PhD, ΕΔΙΠ Ιατρικής Σχολής, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Λασκαρίδης Λ.** Χειρουργός Ουρολόγος-Ανδρολόγος
- Μίνιτη Φ.** Βιοπληροφορικός, Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Μπακιρτζής Χ.** Νευρολόγος, MD, MSc, Επιστημονικός συνεργάτης Β' Νευρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Μπαλογιάννης Σ. Ι.** Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.
- Μποζίκη Μ.** Νευρολόγος, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Μποσταντζοπούλου Σ.** Καθηγήτρια Νευρολογίας Α.Π.Θ., Διευθύντρια Γ' Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Θ «Γ. Παπανικολάου»
- Μυλωνάς Ι.** Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Fellow of the European Academy of Neurology
- Νικολαΐδης Ι.** Νευρολόγος, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Νουσιοπούλου Ε.** Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων, Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Ντόσκας Τ.** Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

6-7 Σεπτεμβρίου 2017

Ολυμπιακό Μουσείο • Θεσσαλονίκη

- Παντζαράς Μ.** Ανώτερος Νευρολόγος, Διευθυντής της Γ' Νευρολογικής Κλινικής και της Κλινικής Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Αναπληρωτής Καθηγητής της Σχολής Μοριακής Ιατρικής στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου.
- Παπαγιαννόπουλος Σ.** Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Γ' Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»
- Παπαθανασόπουλος Π.** Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, Πρόεδρος ΕΛΛ.Α.ΝΑ.
- Παρίσης Δ.** Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Β' Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Πασχαλίδου Μ.** Νευρολόγος, τ. Διευθύντρια ΕΣΥ, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Πελίδου Σ. Ε.** Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
- Σκούρα Λ.** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας-Μικροβιολογίας, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Τάτσι Θ.** Νοσηλεύτρια, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Τοπούζης Φ.** Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Διευθυντής Α' Οφθαλμολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Τουλούμη Ο.** Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων, Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- Τσατσαλή-Φόρογλιου Ε.** Ιατρός-Ακτινολόγος
- Τσιβγούλης Γ.** Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Β' Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αττικών
- Χατζηγεωργίου Γ.** Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. Λάρισας
- Χρυσοβιτσάνου Χ.** Dr RN, PhD, MSN, MSc Προϊσταμένη Κέντρου Ειδικών Νευρολογικών Νοσημάτων, Α' Νευρολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο
- Ωρολογιάς Α.** Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

ΟΤΑΝ Η ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΑΠΟ ΤΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΑ ΣΧΕΔΙΑ

Specifar
A Teva Company

Για συνταγογραφικές
πληροφορίες ανατρέξτε
στις εσωτερικές σελίδες
του εντύπου

ΣΗΜΑΣΙΑ ΕΧΟΥΝ ΟΙ ΜΕΡΕΣ ΠΟΥ ΚΕΡΔΙΖΕΙΣ, ΟΧΙ ΑΥΤΕΣ ΠΟΥ ΧΑΝΕΙΣ



COPAXONE
(glatiramer acetate)

ΚΑΝΕ ΤΟ ΑΥΡΙΟ ΤΟΣΟ ΣΠΟΥΔΑΙΟ
ΟΣΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΣΗΜΕΡΑ

NEO
3x
ΕΒΔΟΜΑΔΑ
40 mg/ml

προσারণή REVERSE

COP.AD/7.2017

Specifar
A Teva Company

Για συνταγογραφικές
πληροφορίες ανατρέξτε
στις εσωτερικές σελίδες
του εντύπου

ΣΗΜΑΣΙΑ ΕΧΟΥΝ ΟΙ ΜΕΡΕΣ ΠΟΥ ΚΕΡΔΙΖΕΙΣ, ΟΧΙ ΑΥΤΕΣ ΠΟΥ ΧΑΝΕΙΣ



COPAXONE
(glatiramer acetate)



«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»

Γ Ε Ν Ι Κ Ε Σ Π Λ Η Ρ Ο Φ Ο Ρ Ι Ε Σ

Ημερομηνίες Διεξαγωγής

Τετάρτη 6 – Πέμπτη 7 Σεπτεμβρίου 2017

Τόπος

Ολυμπιακό Μουσείο Θεσσαλονίκης
Αγ. Δημητρίου & 3ης Σεπτεμβρίου
54636 Θεσσαλονίκη
Τ. 2310 968531-2

Οργάνωση Διημερίδας – Γραμματεία – Πληροφορίες

PRAXICON

Εθν. Αντιστάσεως 101, Τ.Κ. 551 34, Καθαμαριά, Θεσσαλονίκη
Τηλ. +30 2310 460 682, 2310 460 652 Fax. +30 2310 435 064
E-mail: info@praxicon.gr • Website: www.praxicon.gr
ΜΗΤΕ 0933E60000071200

Έκθεση

Κατά τη διάρκεια της Διημερίδας θα λειτουργεί έκθεση φαρμακευτικών και ιατρικών προϊόντων, όπως και εκδοτικών οίκων και βιβλιοπωλείων, για την ενημέρωση των συμμετεχόντων.

Διακριτικό Σήμα και Κάρτα barcode

Για την παρακολούθηση των εργασιών της Διημερίδας οι συνέδροι είναι απαραίτητο να φέρουν τη διακριτική κονκάρδα εγγραφής που χορηγείται από τη γραμματεία on site και παρακαλούνται να τη φορούν καθ' όλη τη διάρκεια της Διημερίδας.

Επίσης, με την εγγραφή του ο κάθε συνέδρος θα παραλαμβάνει από τη γραμματεία on site **κάρτα με γραμμωτό κωδικό (barcode)**, την οποία θα σκανάρει σε ειδικό μηχάνημα κάθε φορά κατά την είσοδο και έξοδο του από τη συνεδριακή αίθουσα.

Με τον τρόπο αυτό θα γίνεται καταμέτρηση των ωρών παρακολούθησης κάθε συνέδρου και με τη συμπλήρωση του 60% των συνολικών ωρών του προγράμματος θα δίνεται το πιστοποιητικό παρακολούθησης, σύμφωνα με την εγκύκλιο του ΕΟΦ για τη διοργάνωση συνεδρίων.

6-7 Σεπτεμβρίου 2017

Ολυμπιακό Μουσείο • Θεσσαλονίκη

Γλώσσα Διημερίδας

Επίσημες γλώσσες της Διημερίδας είναι η Ελληνική και η Αγγλική.

Πιστοποιητικό Παρακολούθησης

Το Πιστοποιητικό Παρακολούθησης θα χορηγείται από τη γραμματεία την τελευταία ημέρα της Διημερίδας, κατόπιν επίδειξης της κονκάρδας εγγραφής και της κάρτας barcode, και παράδοσης του Εντύπου Αξιολόγησης της Διημερίδας.

Ελάχιστες ώρες παρακολούθησης: το 60% των συνολικών ωρών του Επιστημονικού Προγράμματος.

Στην Επιστημονική Διημερίδα χορηγούνται 16 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

Προβολικός Εξοπλισμός

Στην αίθουσα των εργασιών της Διημερίδας θα πραγματοποιούνται προβολές με data video projectors και διαφανειών μέσω PowerPoint για τις ανάγκες των ομιλητών.

Παρακαλούνται όλοι οι ομιλητές να παραδίδουν το υλικό της παρουσίασης τους έγκαιρα (τουλάχιστον 1 ώρα πριν την έναρξη της ομιλίας τους) στη γραμματεία του προβολικού εξοπλισμού.

Δικαίωμα Συμμετοχής

Το δικαίωμα συμμετοχής είναι δωρεάν.

Επίσημη Ιστοσελίδα Διημερίδας

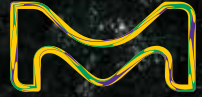
www.praxicon.gr/kps17

Γραμματεία - Εγγραφές

Η γραμματεία θα λειτουργεί και θα πραγματοποιεί εγγραφές καθ' όλη τη διάρκεια της Διημερίδας.

Νομική Ευθύνη

Οι οργανωτές καθώς και το γραφείο οργάνωσης της Διημερίδας δεν έχουν καμία ευθύνη για προσωπική βλάβη ή απώλειες οποιασδήποτε φύσεως στους συμμετέχοντες, τα συνοδά μέλη ή για την καταστροφή, απώλεια και κλοπή των προσωπικών τους αντικειμένων.



REBIF®: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΕΤΡΑΕΙ

Με περισσότερα από 20 χρόνια κλινικής εμπειρίας
το **Rebif®** συνεχίζει να προχωράει μπροστά



ELCY/REBIF/21/6/0017

EXPERIENCE MATTERS

Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

6-7 Σεπτεμβρίου 2017
Ολυμπιακό Μουσείο • Θεσσαλονίκη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο Πρόεδρος και η Οργανωτική Επιτροπή της Επιστημονικής Διημερίδας της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. με θέμα «Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις» ευχαριστούν θερμά τις παρακάτω εταιρίες για την ευγενική υποστήριξη και συμβολή τους στη διοργάνωση της Διημερίδας.

SANOFI GENZYME 

 NOVARTIS

 GENESIS
pharma

Specifar
A Teva Company

MERCK

 Roche



Bayer



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ
ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.

www.parisianou.gr • medbooks@parisianou.gr

Τετάρτη 6 Σεπτεμβρίου 2017 • 14:00 – 15:00 Lunch Break
(με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας **Specifar A Teva Company**)

Πέμπτη 7 Σεπτεμβρίου 2017 • 13:30 – 14:30 Lunch Break
(με την ευγενική χορηγία της Φαρμ. Εταιρίας **Specifar A Teva Company**)



«Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Αναγκαιότητα και προϋποθέσεις»

Σ Η Μ Ε Ι Ω Σ Ε Ι Σ

πληθυσμό στην πολλαπλή σκληρίωση (βλέπε παράγραφo 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, είναι από επαναλαμβανόμενες δόσεις οι οποίες στοχεύουν στην περιφουνομιδής με υψηλή βιοαμετάβληση (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της περιφουνομιδής. Σύμφωνα με τις μεσές 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 προσγγίζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης]. Οι ασθενείς με κλινικά ελαφρώς ή μέτρια σοβαρά συμπτώματα επέλεξαν Κανονική Η περιφουνομιδής δευτερεύουσα σε μεγάλο βαθμό σε προτεινές των πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκοαιμία και καταμένεται 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 αρωραίου. Βιοαποκρίση: Η περιφουνομιδής μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κλίμακα δόσης βιοαποκρίση στο πλάσμα της περιφουνομιδής είναι η πρόβλεψη με δευτερογενή δόση ανάλογα με την κλινική κατάσταση. Οι δευτερεύουσες δόσι είναι η οξείδωση, η N-ακυλίωση και η οξείδωση με θειικά. Αποβολή: Η περιφουνομιδής απεκκρίνεται στη γαστροεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν και πιθανότατα με άμεση εκκρίση. Η περιφουνομιδής είναι ένα υπόστυμο του μεταφορέα εκκρίσης BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση εκκρίση. 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 απομάρτυσης με κλαστικές δόσεις, οι ασθενείς με κλινικά ελαφρώς ή μέτρια σοβαρά συμπτώματα έλαβαν μειωμένη δόση 150 mg, βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

Διάδοσια ταχεία απομάρτυση: Χολεστεραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας Η αποβολή της περιφουνομιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστεραμίνης ή άνθρακα. Η χολεστεραμίνη σε δόση 23 l (κυρίως στα κόπρανα) ή βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου Pop-PK της περιφουνομιδής 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 ελαφρά ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της περιφουνομιδής είναι 30,5 ml/h.

6.2 Ασυμβατότητες Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής 3 χρόνια

6.4 Ιδιότητες προφάριξης κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιεχτι

Κυβέλες από αλουμινό τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία) και συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες τον 28) και 98 (7 καρτέλες τον

14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. Κάθε καρτέλα είναι τοποθετημένη σε προστατευτικό περιβλήμα.

Διατίθεται κυβέλες, μονάδων δόσης από αλουμινό, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιότητες προφάριξης απορρίψης

Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sandoz-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/038/001

EU/1/13/038/002

EU/1/13/038/003

EU/1/13/038/004

EU/1/13/038/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Αυγούστου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Οκτώβριος 2015

Νοσοκομειακή τιμή 638,30€

Λιανική τιμή 801,42€

Λεπτομέρη πληροφορίες στοιχεία για το παρά φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό

τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Επικάλυψη διακίου

- Λακτόζη μονοϋδρική
- άμυλο αραβότου
- κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νιτρώχου (τύπου A)
- υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- μαγνήσιο στεατικό
- υπρομελλόζη
- τιτανίου διοξειδίου (E171)
- τάλκης
- πολυαυβιλευνογλυκόζη 8000
- Λάκα αργίλου/οξικόκαρμινού (E132)

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας τη "KITPRIN KAPTA"

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** TYSABRI 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg natalizumab. Όταν αραιώνεται το διάλυμα προς έγχυση περιέχει περίπου 2,6mg/ml natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρώπινοποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυός μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. **Έκδοχα** με **γλυκόζη δράσης**: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου. Όταν διαλύεται σε 100ml κλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406mg) νατρίου. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Αχρωμο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το TYSABRI ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλή δραστηριότητα υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών: • Ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα νόσου παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλιόκιτον για μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (*Disease Modifying Therapy, DMT*) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους έκπτωσης βλ. παράγραφο 4.4). ή • Ασθενείς με ταχείες εξελισσόμενη σοβαρά 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 προλαβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας με TYSABRI θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, σε κέντρα με έγκριση πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI πρέπει να χορηγείται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους του TYSABRI, ιδιαιτέρως για τον αυξημένο κίνδυνο της Προϊούσιας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας και πρόβαση σε μαγνητική τομογραφία. Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μετακινιόνη, κοκλωφωσαμίδη, αζαθειοπρίνη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης δόσεων. Επομένως, πριν ξεκινήσει η θεραπεία με το TYSABRI, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Δοσολογία Το TYSABRI 300 mg χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η συνένωση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάσει προσεκτικά σε ασθενείς που δε δείχνουν σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών. Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του natalizumab στα 2 έτη προέκυξαν από ελεγχόμενες, διπλά τυφλές μελέτες. Μετά από 2 έτη η συνένωση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται μόνο μετά από επαναξιολόγηση ενδεχόμενου οφέλους και κινδύνου. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML, όπως η διάρκεια της θεραπείας, η χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI και η παρουσία αντισώματων έναντι του ιού John Cunningham (JCV) (βλ. παράγραφο 4.4). **Επανάχορηξη** Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4. **Ειδικά πληθυσμιακά Ηλικιωμένα άτομα** Το TYSABRI δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού. **Νευρική και ηπατική δυσλειτουργία** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νευρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινητική του πληθυσμίου υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νευρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. **Τρόπος χορήγησης** Το TYSABRI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μετά την αραιώση, η έγχυση πρέπει να γίνεται για διάστημα περίπου 1 ώρα και οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της για τυχόν σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Το TYSABRI δεν πρέπει να χορηγείται ως στήμια (bolus) ένεση ασθενούς. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στο natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Προϊούσια πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκατασταλτικό λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κοκκοήθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βασιοκυτταρικό καρκίνωμα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προαυλίες κατά τη χρήση Προϊούσιας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML)** Η χρήση του TYSABRI έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML μιας ευκαριακής λοίμωξης που οφείλεται στον ιό JC, η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρά αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με το TYSABRI θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο ιός JC προκαλεί επίσης JCV νευροπάθεια των κοκκωδών κυττάρων (*granule cell neuropathy, GCN*), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TYSABRI. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML: • Η παρουσία αντισώματων έναντι του ιού JC. • Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με το TYSABRI. • Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI. Ασθενείς θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερες από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI και είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγούμενες ανοσοκατασταλτικά, το επίπεδο της αντισωματικής ανταπόκρισης έναντι του ιού JC (δείκτης) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλό κινδύνου, η θεραπεία με TYSABRI θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Εξέταση για αντισώματα έναντι του ιού JC** Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC παρέχουν πληροφορίες στήριξης για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με το TYSABRI. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως για μία λοίμωξη από τον ιό JC, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης κρίσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φτάσουν στο σημείο θεραπείας των 2 ετών. Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του ιού JC (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης ή ενδοφλέβιας ανοσοαφαίρεσης (IVIg) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του ιού JC στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού JC σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αφαίρεσης των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIg (δηλαδή 6 μήνες = 5x χρόνο ημισίαιας ζωής για ανοσοαφαίρεσης). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του ιού JC, βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML** Πριν την έναρξη της θεραπείας με το TYSABRI, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί ετήσιας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότερη παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύστημα

πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής: • Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλαδή είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία), ή • Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντισωμάτων έναντι του ιού JC που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη (βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από άλλους από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε ασθενούς με ΣΚΠ που λαμβάνει TYSABRI ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή έχει γεφυραλικές βλάβες στο γαγγλιώδη τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμπτωματικής PML με βάση τη μαγνητική τομογραφία και θετικό DNA του ιού JC στο γεφυραλωτικό υγρό. Οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση του κινδύνου της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI. **Αν υπάρχουν υπόνοιες για PML ή JCV GCN, η περαιτέρω χορήγηση δόσεων πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποκλειστεί η PML.** Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή για να καθορίσει αν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, αν τα συμπτώματα αυτά είναι τυπικά της ΣΚΠ ή πιθανόν υποδηλωτικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιοδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά πρότυπο με αντίθεση (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του γεφυραλωτικού υγρού (ENV) για DNA του ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων του TYSABRI μπορεί να αναρριχθεί. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδηλωτικών της PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρεί (π.χ. γνωστικά, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν σχετικά με τη θεραπεία τους το σύντομο ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας, καθώς αυτοί ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής. Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατά την διακοπή του TYSABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν εμψύχια τα οποία να υποδηλώνουν PML κατά τη χρονική στιγμή της διακοπής. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης και να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη διακοπή του TYSABRI. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων TYSABRI πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης)** Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TYSABRI μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. με πλασμαφαίρεση. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Ασθενείς με PML που ελάμβαναν θεραπεία με το TYSABRI πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS το οποίο παρουσιάστηκε εντός ημερών έως και μερικών εβδομάδων μετά την πλασμαφαίρεση και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων** Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TYSABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crotch, οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσοπρόπτωση. Ονόστω, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις ανοσοπρότσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύονται επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TYSABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης γεφυραλιτικής και μηνιγγιτικής που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία για την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λαμβάνουν TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική γεφυραλιτική ή μηνιγγιτική, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική γεφυραλιτική ή μηνιγγιτική. Η οξεία αμφιβλοπρωτεϊδική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη το αμφιβλοπρωτεϊδικός που προκαλείται από ιού της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται TYSABRI και μπορεί δύσκολα να προσκαλείται να προσκαλείται στην εμφάνιση οφθαλμικών συμπτωμάτων όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβλοπρωτεϊδικού για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του TYSABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ανταγογραφούντες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλάβουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TYSABRI. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TYSABRI θα πρέπει να διακοπεί έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TYSABRI αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαιδευτική καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να ανταγογραφούν το TYSABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι Ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TYSABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TYSABRI. Οι Ιατροί πρέπει να συμβουλεύονται τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της οδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερευαισθησία). **Υπερευαισθησία** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν συσχετιστεί με το TYSABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της. Ο κίνδυνος υπερευαισθησίας ήταν μεγαλύτερος με τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανέκτησαν στο TYSABRI. Ονόστω, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορηγούμενη έγχυση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Διακόψτε τη χορήγηση του TYSABRI και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερευαισθησίας. Σε ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση υπερευαισθησίας θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η θεραπεία με το TYSABRI. **Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TYSABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για την ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυχρόνια χορηγούμενη κορτικοστεροειδή δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνια χορηγούμενη κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TYSABRI. **Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMts με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI, βλ. Παρακολούθηση

με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML). Θα πρέπει να γίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επαναφορά στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίσουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκαταστολής πριν από την έναρξη θεραπείας με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε TYSABRI, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόσθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανεργροποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TYSABRI για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (δπλ., κυταροσενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλάζουν κατευθείαν από βίτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιραμέρη σε TYSABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμφopenία. Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλησης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μετά τη διακοπή της φινγκολιμίδης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σταδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκπλησης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Η τερηφουνομίδη αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία τακτικής απομάκρυνσης, η κθάρση της τερηφουνομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας τακτικής απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περλήμνη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της τερηφουνομίδης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλησης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από τερηφουνομίδη σε TYSABRI. Η αλειτουργουζουμίμη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TYSABRI μετά την αλειτουζουμίμη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. Ανοσοανόκλιτα Παρούνται της νόσου ή συμβάτουν που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, καθώς η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκειας έκθεση στο TYSABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερευαισθησίας κατά την επαναχρησίαιση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν περαιτέρω θεραπεία με TYSABRI. Ηπατικά περιστατικά Σοβαρές ανώμαλες ανευθιμικές ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιοδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επείγουσα της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας εντός λίγων ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επισκευάζονται με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να διακοπεί. Διακοπή της θεραπείας με TYSABRI Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη και η οξική γλατιραμέρη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η κρήνη των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετη ανοσοκατασταλτική δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλησης του natalizumab. Βραχυπρόθεσμη χορήγησης στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμωξιών κατά τις κλινικές δοκιμές. Περιεχόμενο του TYSABRI σε νάτριο Το TYSABRI περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml κλιροσίου νατρίου 9mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7mmol (ή 406mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνονται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το TYSABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). Ανοσοποίησης Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χυμική ανοσολογική ανταπόκριση σε αναμνηστικό εμβολιασμό (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστερημένη και μειωμένη χυμική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεοαντιγόνο KLH (keyhole limpet haemocyanin- την αμοκυμάνη από πεταλιόξυς *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με το TYSABRI για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μπράβο κύηση, από περιστατικά κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TYSABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μπράβο κύηση για το TYSABRI περιλαμβάνονταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι εκβάσεις ήταν διαθέσιμες. Υπήρξαν 316 γεννήσιες ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μειζόνες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μπράβα κύηση στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη του TYSABRI. Σε περιστατικά από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν παροδική ή/και μέτρια θρομβopenία και αναιμία, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε TYSABRI κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Συνεπώς, συνιστάται τα νεογνά γυναικών που εκτίθενται στο φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης να παρακολουθούνται για πιθανές αιματολογικές ανωμαλίες. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TYSABRI, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά την αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου από τη χρήση του TYSABRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η πιθανή επίδραση της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. Θηλασμός Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI. Γονιμότητα Μείωση της γονιμότητας των θηλών ιδιικών χοιρίδιων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβαίνουν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον πιθανό ότι το natalizumab θα επηρεάσει τη επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη συστηματική δόση. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του TYSABRI στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Απώστες, δεδομένες της ζήτησης που έχει αναφερθεί συχνά, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να συμβουλευτούν να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι αυτά να υποχωρήσει. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σύννομη του προφίλ ασφαλείας Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανιστήκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διστούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Η υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σκληρωτική κατάπλακα όταν το natalizumab χορηγείται στη συστηματική δόση, αναφέρθηκαν ως ζάλη, ναυτία, κνίδωση και γίγος σχετιζόμενα με την έγχυση. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το natalizumab με επίπτωση κατά 0,5% μεγαλύτερη από εκείνη που αναφέρθηκε με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται

με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργάνου συστήματος της MedDRA. Οι συχνότερες ορίζονται ως εξής: Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές:** Ουρολοίμωξη, Ρινοφαρυγγίτιδα Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Συχνές: Κνίδωση, ΠΜΙ συχνές/ Υπερευαίσθηση Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές: Κεφαλαλγία, Ζάλη, Όχι συχνές: Προϊούσα Πολυεστική Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Διαταραχές του γαστρεντερικού Συχνές: Έμετος, Ναυτία Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Συχνές: Αρθραλγία Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές: Ρίγη, Πυρεξία, Κόπωση. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Αντιδράσεις στην έγχυση** Σε ελεγχόμενες διετελικές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, οριστικές ως ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με την έγχυση μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από την ολοκλήρωσή της. Αυτές συνέβασαν σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 18,79%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονται ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη. **Αντιδράσεις υπερευαίσθησης** Σε διετελικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαίσθησης εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Αντιδράσεις υπερευαίσθησης εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές ανδρόθεως υπερευαίσθησης οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον πιο συννηθισμένα συμπτώματα όπως εξάνθημα και κνίδωση. **Αυτοανοσοικότητα** Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Επιμένοντα anti-natalizumab αντισώματα (μία θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επίδραση παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαίσθησης. Στις επιπλέον αντιδράσεις που αφεζίνονταν με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονται ρίγη, ναυτία, έμετος και εξάψη (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμβάντων σχετικών με την έγχυση, αυτό μπορεί να ανιχνευτεί και να επιβεβαιωθεί με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητά ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαίσθησης ή των αντιδράσεων που αφεζίνονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμένουσα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων. **Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις** Σε διετελικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab όσο και στους ασθενείς του εικονικού φάρμακου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Μία περίπτωση διάρροιας από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιπρόσθετων ευκαιριακών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν δέχθηκε τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων και με την κατάλληλη θεραπεία υπήρξε ανάκαμψη. Σε κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν το natalizumab από ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας και μηνιγγιτίδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI. Η διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI πριν από την εκδήλωση κμωαιώντων από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). Σοβαρά περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφότερους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία που αναφέρθηκε σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντιική θεραπεία και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρά αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις JCV GCN κατά τη διάρκεια της χρήσης του TYSABRI μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML. **Ηπατικά περιστατικά** Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερκολερυθριναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναιμία και αιμολυτική αναιμία** Σοβαρά περιστατικά αναιμίας και αιμολυτικής αναιμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TYSABRI σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιοδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. Βλ. παράγραφο 4.3. **Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις** Σε διετελικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αύξηση στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, κοσινόφιλα, βασεόφιλα και εμπύρνα ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, κοσινόφιλα και βασεόφιλα κμωαιώντων από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10⁹/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επέστρεψαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές νωσινόφιλης (αριθμός νωσινόφιλων > 1.500/mm³) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα νωσινόφιλων υποχώρησαν. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ που συμπεριλήφθηκαν σε μια μετα-ανάλυση. Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σήματα ασφαλείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1 περιστατικό ερπητικής μηνιγγιτίδας αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκαν κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Αλλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος** Φαρμακευτική Υπηρεσία, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/06/346/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΕΦΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΜΕΝΟΥ** 02/2017 **Λεπτομέρη** πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διέθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία. **ΤΙΜΗ: Ενδεικτική Τιμή (Ν.Τ.):** TYSABRI CS. SOL.INF 300MG/15ML VIAL BtX1VIALx15ML: 1.123,61 €.

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

120 mg καψάκια Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). Tecfidera 240 mg καψάκια Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο Tecfidera 120 mg καψάκια Πράσινο και άσπρο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg». Tecfidera 240 mg καψάκια Πράσινο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου. **Δοσολογία** Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίωσης 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 ερυθρίωση 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 ήταν συμπεριλαμβανόμενοι επαρκώς αριθμώσ ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτό ανταποκρίνεται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από του στόματος. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαίρεται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροδισκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές 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) 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. Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων (≥ 3 ULN) και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης (≥ 2 ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με Tecfidera. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανσαφεράσεων στον ορό (π.χ. ALT, AST) και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, 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 $<0,5 \times 10^9/l$ 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 $<0,5 \times 10^9/l$, 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 $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $<0,8 \times 10^9/l$ 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 απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσος μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊούσια πολυσωματική 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 ευκαριακή 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 τον JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισωμάτια κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδυσλειτουργίας 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 της ή στην 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 ξεκινάσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλαταπριμέρης. **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 νόσο του γαστρεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ευρυθμία** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ευρυθμία. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ευρυθμία, αυτή ήταν ήπια ή μέτρια σοβαρότητας. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ευρυθρίας, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαίσθησης ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι ανταγογραφούμενες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ευρυθρίας (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 <math><0,5 \times 10^9/l</math>. 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 <math><0,5 \times 10^9/l</math> σε <math><1\%</math> των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και <math><0,8 \times 10^9/l</math> για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λεμφοκυττάρων <math><0,5 \times 10^9/l</math> για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λεμφοκυττάρων παρέμεινε <math><0,5 \times 10^9/l</math> με τη συνέχιση της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαριακικής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της προώσης 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 αναστέφουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπιάς 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 ανιστάθμιζεται 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 ανθράκους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δόσεων του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικοί μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλαταπριμέρη, δοκίμαστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μεταβλήσαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμο) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, για διάστημα χορήγησης δόσης 4 ημερών, δεν μεταβλήσε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera και μείωσε την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ερυθρίας σε μια μελέτη υγιών εθελοντών. Ωστόσο, δεν συνιστάται η μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την αντιμετώπιση της ερυθρίας. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικού οξύ πριν από τη συγχρήγηση με Tecfidera. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΣΑΦ ή λίθια) 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 οινόπνευμα δεν μεταβλήσε την έκθεση στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μη αρωμαζιμένων, ισχυρών αλκοολικών 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 το στόματός. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρήγηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από το στόματός (νοργεσταμπίτη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από το στόματός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από το στόματός που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεση 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 διμεθυλεστερας μπορεί να σκετιζτεί 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 ασφαλείας** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπτωση $\geq 10\%$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβλήματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβλήματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμβλήματα, 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 συμβλήματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 άνθρωπο-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. **Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα** Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Δόσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 άνθρωπο-έτη. Οι συχνότερες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων αντιδράσεων διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) - Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) - Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) - Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) - Μη γνωστές (1/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 Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ¹	Συχνές Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία Λευκοπενία	Συχνές Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση Εξάψεις	Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Ναυτία Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Κοιλιακό άλγος Έμετος Δυσπεψία Γαστρίτιδα	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή του γαστρεντερικού Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Φαρμακογενής ηπατική βλάβη ¹	Συχνές Συχνές Συχνές Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός Εξάνθημα Ερύθημα	Συχνές Συχνές 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 Λευκωματίνη ούρων θετική Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές

¹ Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν μόνο από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων **Ερυθρίαση** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν 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 συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα

τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμβλήματα, 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 συμβλήματα, αυτά ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν λόγω των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). Ηπατική λειτουργία Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών. Η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπατικές τρανσαμινασές <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση των 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. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές από το ULN με ταυτόχρονη αύξησης της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές από το ULN με ταυτόχρονη αύξησης της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. 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 συμπτωμάτων των νεφρών και των ουροφόρων οδών ήταν παρόμοια για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera και τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αναφορά σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την εξέταση ούρων, το ποσοστό των ασθενών με τιμές πρωτεΐνης 1+ ή μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είναι 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 ($\geq 1+$). Αιματολογικές Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x10⁹/l σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανένα από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των λοιμώξεων (58% έναντι 60%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,8x10⁹/l ή <0,5x10⁹/l. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των 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. Επιπλέον, τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείου 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερβολολογία** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερβολολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν αυξημένα με το γνωστό προσιτά ανεπιθύμητων συμβάντων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερβολολογίας, συνιστάται η έναρξη υποστηρικτικής 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/ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 05/2017 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες 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"**



COPAXONE
(glatiramer acetate)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Copaxone 20 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg γλατιραμερής οξικής* που αντιστοιχούν σε 18 mg βάσης γλατιραμερής ανά προγεμισμένη σύριγγα.* Το μέσο μοριακό βάρος του μίγματος της γλατιραμερής οξικής είναι της τάξης των 5.000–9.000 daltons. Λόγω της πολυπλοκότητας της σύνθεσής του, δεν μπορούν να χαρακτηριστούν πλήρως συγκεκριμένα πολυμερή στην αλληλουχία των αμινοξέων, παρόλο που η τελική σύνθεση της γλατιραμερής οξικής δεν είναι εντελώς ταυνη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Διαλύει διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το ενέσιμο διάλυμα έχει pH 5,5 – 7,0 και ωσμωριακότητα περίπου 265 mOsm/L. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Copaxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των υποτροπιάζουσων μορφών της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πλήθος για τον οποίο έχει καθοριστεί η αποτελεσματικότητα). Το Copaxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς προέκυψα πολλαπλή σκλήρυνση.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Δοσολογία: Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 20 mg γλατιραμερής οξικής (μία προγεμισμένη σύριγγα), χορηγούμενη υποδορίως εφάπαξ ημερησίως. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ο ασθενής. Όσον αφορά στη μακροχρόνια αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε εξατομικευμένη βάση. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Παιδιά και έφηβοι. Δεν έχουν διεξαχθεί προσιτά, τυχαίοτητα, ελεγχόμενα κλινικά δοκιμές ή μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, από περιορισμένα στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί φαίνεται ότι το προφίλ ασφαλείας σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών στους οποίους χορηγείται το Copaxone 20 mg υποδορίως κάθε ημέρα είναι παρόμοιο με εκείνο που εντοπίζεται σε ενήλικες. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Copaxone σε παιδιά κάτω των 12 ετών και γι' αυτό το Copaxone δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Το Copaxone δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ηλικιωμένους. **Ασθενείς με νεφρική διαλυταουργία:** Το Copaxone δεν μελετήθηκε ειδικά σε ασθενείς με νεφρική διαλυταουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Τρόπος χορήγησης:** Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για το πώς να κάνουν τις ενέσεις καθώς και να παρακολουθούνται από νοσηλευτικό προσωπικό την πρώτη φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ένεση καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή. Κάθε ημέρα πρέπει να επιβεβαιώνεται ένα διαφορετικό σημείο για την ένεση, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλλους στο σημείο της ένεσης. Τα σημεία της ένεσης περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς. **4.3. Αντενδείξεις:** Το Copaxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερευαίσθησία στην γλατιραμερή οξική ή στη μαννιτόλη. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Copaxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Copaxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδορρηξίας ή ενδομυϊκής οδού. Η ένεση της αγωγής με Copaxone θα πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή άλλο έμπειρο στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή ότι εντός ηπτάων μετά την έναρξη χορήγησης του Copaxone μπορεί να εμφανισθεί μια αντίδραση συνδεδεμένη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοοίδημα (έξαγμα), πόνος του βάρκα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτό εξαφανίζεται αυτομάτως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακομίσει αμέσως την αγωγή με Copaxone και να επισκευθεί με τη/το γιατρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Η χρήση συμπτωματικής αγωγής είναι στην διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι μία ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο από αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Copaxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ασημαίω ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σπάνια μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (π.χ. βρογχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση). Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Copaxone. Τα ενεργά στην γλατιραμερή οξική αντισώματα ανευρέθησαν στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών ημερήσιας αγωγής με Copaxone. Τα μείγματα επιπέδα επιτεύχθηκαν μετά από θεραπεία διάρκειας κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στην συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των τιμών βάσης. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά στην γλατιραμερή οξική αντισώματα εξουδετερώνουν ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Copaxone. Σε ασθενείς με νεφρική διαλυταουργία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Copaxone. Μπορούν να υπάρξει κάποια ένδειξη πειραματικής εναπόθεσης ανοσοαυτιτοχών σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Copaxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρατηρήσεις από τις υπάρχουσες κλινικές δοκιμές και τη εμπειρία κατά την κλινική χρήση δεν υποδηλώνουν οποιεσδήποτε σημαντικές αλληλεπιδράσεις του Copaxone με θεραπείες που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, συμπεριλαμβανομένων της ταυτόχρονης χρήσης κορτικοστεροειδών για έως και 28 ημέρες. Σε *in vitro* μελέτες υποδηλώνεται ότι στο αίμα η γλατιραμερή οξική συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά δεν εκτοπίζεται και δεν εκτοπίζει τη φαινοϋλίνη ή την καρβαμαζεπίνη. Παρ' όλα αυτά, εφόσον το Copaxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των φαρμάκων που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. **4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Κύηση:** Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα ισχαιότα δεδομένα σε έγκυες γυναίκες καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητα του έμβρυου/νεογού από τη χρήση Copaxone. Έως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότευ να αποφεύγεται η χρήση του Copaxone κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του κινδύνου για το έμβρυο. **Θηλασμός:** Δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με την έκκριση της γλατιραμερής οξικής, των μεταβολιτών της ή των αντισωμάτων στο ανθρώπινο γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν το Copaxone χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο σχετικός κίνδυνος και το όφελος για τη μητέρα και το παιδί. **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, οι αντιδράσεις σε θέας ένεσης παρατηρήθηκαν ως ο πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν από την πλειονότητα των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Copaxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν τουλάχιστον μία φορά αυτές τις αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερο μετά την αγωγή με Copaxone (70%) έναντι εκείνου που έλαβε εικονικό φάρμακο (37%). Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε θέας ένεσης, σε κλινικές δοκιμές και κατά την εμπειρία μετά την κλινική χρήση, ήταν ερυθθμα, άγχος, μάζα, κνίδωση, οίδημα, φλεγμονή, υπερευαίσθησία και σπάνιες εμφανίσεις ρινορροφίας και νύκτωρος δέματος. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μια αντίδραση που συνδέεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοοίδημα (έξαγμα), πόνος του βάρκα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η αντίδραση αυτή είναι δυνατόν να εμφανισθεί εντός ηπτάων από τη στιγμή της ένεσης Copaxone. Κατ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μία φορά ένα σύμπτωμα από αυτή την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone συγκρινόμενο με το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Copaxone έναντι εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τέσσερις κεντρικές, διπλά-τυπικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Copaxone και 509 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές στην υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένων πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολλή συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπητας, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κοιλική καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δοθιήνας, έρπητας ζωστήρας, πνευμονοφυρίτιδα
Νεοπλασίες καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)		Καλοήγητες δερματικές νεοπλασίες, νεόπλασμα	Καρκίνος δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφαδενοπάθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφολογία λεμφοκυττάρων μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Βρογχοκήλη, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Δυσανεξία οινοπνεύματος, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νάτριο αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, αυχενική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδαισθηση, εχθρότητα, μανία, διαταραχή της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπερτονία, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συσκόπη, τρόμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοντική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μυϊκός σπασμός, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περονιαίου νεύρου, ήλιπαργος, έλλειμμα στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, οφθαλμικές διαταραχές*	Καταράκτης, αλλοίωση του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαρόπτωση, μυδρίαση, ατροφία οπτικού νεύρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Διαταραχή του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φθιβεοκομβική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία παροξυσμική
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κίρσοι
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Βήχας, ρινίτιδα εποχική	Άπνοια, επίσταξη, υπεραεραισμός, άρρυθγός σπασμος, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πνιγμονής
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθορρωκτική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, τερνόνια των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, πολύποδες του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυσίς, έλκος του οισοφάγου, περιοδοντίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διόγκωση στελεχόγνου αδένια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκίμια ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χοληλιθίαση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Εκχύμωση, υπεριδρωσία, κνησμός, διαταραχή δέρματος*, κνίδωση	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, οζώδες ερύθημα, οζος δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αυχνεαλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγονία άγχιος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματοουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογική ούρα
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Ανοβολή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διόγκωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πυέλου, ριπαισμός, διαταραχή προστάτη, επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή όρχων, κοιλιακή αιμορραγία, αιδοιοκοιλιακή διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, θωρακικό άλγος*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*, άλγος*	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης*, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρεξία	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσίας, υποθερμία, άμεση μετά την ένεση αντίδραση, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου υμένα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολιασμό

- * Συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Coraxone έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητα ενέργεια που δεν υπάρχει το σύμβολο «*» αντιπροσωπεύει συχνότητα μικρότερη ή ίση με 2%.
- § Ο όρος «αντιδράσεις τις θέσις ένεσις» (διαφόρων ειδών) περιλαμβάνει όλα τα ανεπιθύμητα συμβάματα που εμφανίζονται στη θέση της ένεσης εκτός από την ατροφία τις θέσις ένεσις και τη κνέρωση της θέσις ένεσις, οι οποίες παρατηρούνται ξεχωριστά, στον πίνακα.
- # Περιλαμβάνει όρους που έχουν σχέση με την τοπική λιποατροφία στις θέσις ένεσις.

Στην ως άνω αναφερόμενη τέταρτη δοκιμή, την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπευτικής ανοιχτής επισήμανσης (βλ. παράγραφο 5.1). Κατά την παρακολούθηση στην περίοδο ανοιχτής επισήμανσης, διάρκειας έως και 5 ετών, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ ασφαλείας του Coraxone. Οι ακόλουθες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών συλλέχθηκαν από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Coraxone σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Coraxone: αντιδράσεις υπερευαίσθησις (συμπεριλαμβανομένων της σπάνιας εμφάνισης αναφυλαξίας, >1/10000, < 1/1000). **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 οποιασδήποτε πιθανολογούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας. **Ελλάδα,** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>, **Κύπρος,** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **4. Υπερδοσολογία:** Έχουν αναφερθεί ίλιξη περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Coraxone (μέχρι 300 mg γλιταμερές οξικός). Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζεται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματική και ανοσορρυθμιστική παράγοντας, Άλλη Ανοσοδιεγερτικά. Κωδικός ATC: L03AX13. Οροί μικρονομός(οι) με τον(τους) ονομαστικό(ους) η γλιταμερή οξική ασκή ή τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση δεν διασαφηνίζεται (ονται) πλήρως. Ωστόσο, πιστεύεται ότι δρα τροποποιώντας την ανοσολογική διαδικασία που θεωρείται σήμερα ότι είναι υπεύθυνη για την παθολόγηση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από τα ευρήματα μελέτων που έχουν διεξαχθεί προκειμένου να διερευνηθεί η παθολόγηση της νευροαξονικής προκλήσεως αλληλεγκλητικής εκγεφυρωμένης βλάβης, μια κατάσταση η οποία προκλήθηκε σε διάφορα πειραματόζωα μέσω ανοσοποίησης έναντι ουσίας, που προέρχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα και περιέχει μελφίνη και η οποία συχνά χρησιμοποιείται ως πειραματικό μοντέλο για την πολλαπλή σκλήρυνση. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έδειξαν ότι η χορήγηση της προκάλεσε την παραγωγή και την ενεργοποίηση στην περιφέρεια των ειδικών για την γλιταμερή οξική καταστατικών T λεμφοκυττάρων. **Υποστηρίζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση:** Συνολικά, 269 ασθενείς έλαβαν Coraxone σε 3 ελεγχόμενες δοκιμές. Η πρώτη μελέτη ήταν διετούς διάρκειας και συμμετείχαν ο' αυτή 50 ασθενείς (Coraxone n=25 και εικονικό φάρμακο n=25), οι οποίοι είχαν διαγνωστεί για υποστηρίζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση με βάση τα τυπικά κριτήρια που εφαρμόζονταν εκείνο το χρονικό διάστημα και είχαν τουλάχιστον δύο υποτροπές νευρολογικής δυσλειτουργίας (βάσεις) κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δύο ετών. Στη δεύτερη μελέτη, διάρκειας μέχρι και 35 μηνών, όπου εφαρμόζονταν τα ίδια κριτήρια συμμετοχής, συμμετείχαν 251 ασθενείς (Coraxone n=125, εικονικό φάρμακο n=126). Στην τρίτη μελέτη η οποία ήταν 9μηνων διάρκειας συμπεριλήφθηκαν 239 ασθενείς (Coraxone n=119, εικονικό φάρμακο n=120), όπου τα κριτήρια συμμετοχής ήταν ίδια με εκείνα της πρώτης και της δεύτερης μελέτης, έχοντας ως συμπληρωματικό κριτήριο ότι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία. Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν Coraxone, εμφανίσθηκαν σημαντική μείωση στον αριθμό των υποτροπών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη μεγαλύτερη ελεγχόμενη μελέτη, ο ρυθμός υποτροπών μειώθηκε κατά 32% από 1,98 με το εικονικό φάρμακο σε 1,34 υπό αγωγή με την γλιταμερή οξική. Υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ως προς την έκθεση μέχρι και για 12 χρόνια από 103 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν με το Coraxone. Το Coraxone εμφάνισε επίσης ευεργετικές δράσεις έναντι του εικονικού φαρμάκου στις παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) ως προς την υποστηρίζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Ωστόσο, το Coraxone δεν εμφάνισε ευεργετική δράση στην εξέλιξη της ανικανότητας των ασθενών με υποστηρίζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η αγωγή με Coraxone επηρέασε στη διάρκεια ή τη βαρύτητα της υποτροπής. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Coraxone σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προέουσα νόσο. **Μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης:** Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 481 ασθενείς (Coraxone n=243, εικονικό φάρμακο n=238) διεξήχθη σε ασθενείς με σαφώς ορισμένη, μεμονωμένη, νευρολογική μονοεστιακή εκδήλωση και ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία, ενδεικτικά πολλαπλής σκλήρυνσης (τουλάχιστον δύο εκγεφυρωμένες βλάβες στην ακολουθία T₂ της μαγνητικής τομογραφίας, διαμέτρου μεγαλύτερες των 6 mm). Οποιαδήποτε άλλη νόση εκτός της πολλαπλής σκλήρυνσης, η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει καλύτερα τα σημεία και τα συμπτώματα του ασθενούς έπρεπε να αποκλειστεί. Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπευτικής ανοιχτής επισήμανσης, οι ασθενείς που είτε παρουσίαζαν συμπτώματα πολλαπλής σκλήρυνσης ή ήταν συμπτωματικοί επί τρία έτη, όποιο συνέβαινε πρώτο, έλαβαν θεραπεία με το δραστικό φάρμακο, σε μια φάση ανοιχτής επισήμανσης για ένα επιρροσθετο διάστημα δύο ετών, χωρίς να γίνεται υπέρβαση του μέγιστου των 5 ετών για τη συνολική διάρκεια της θεραπευτικής. Εκ των 243 ασθενών που τυχαίοοιήθηκαν αρχικώς στο Coraxone, οι 198 συνέχισαν τη θεραπεία με Coraxone στη φάση ανοιχτής επισήμανσης. Εκ των 238 ασθενών που τυχαίοοιήθηκαν αρχικώς στο εικονικό φάρμακο, οι 211 μετατάχθηκαν σε θεραπεία με Coraxone στη φάση ανοιχτής επισήμανσης. Κατά το χρονικό διάστημα των 3 χρόνων, όπου διεξήχθη η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, το Coraxone καθυστέρησε την εξέλιξη από το πρώτο κλινικό σύμπτωμα έως την κλινική επιβεβαίωση πολλαπλής σκλήρυνσης (CDMS) σύμφωνα με τα κριτήρια Poser, με στατιστικά σημαντικά και κλινικά επικοδομητικό τρόπο, αντιστοιώντας σε μείωση του κινδύνου κατά 45% (σχετικός κίνδυνος = 0,55, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,40, 0,77], τιμή p = 0,0005). Το ποσοστό των ασθενών που εξελίχθηκε σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ανερχόταν σε 43% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου και σε 25% στην ομάδα Coraxone. Η ευνοϊκή επίδραση της αγωγής με το Coraxone έναντι του εικονικού φαρμάκου καταδείχθηκε επίσης σε δύο δευτερογενή καταλήκτικα σημεία βάσει της μαγνητικής τομογραφίας, ήτοι ο αριθμός των νέων βλαβών στην ακολουθία T₂ και ο όγκος των βλαβών στην ακολουθία T₂. Έγιναν *post-hoc* αναλύσεις σε υποομάδες κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση, με κατά μέσον όρο διάρκεια αγωγής 2,4 χρόνια προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εκδήλωσης δεύτερης υποτροπής σε ασθενείς με ποικίλα αρχικά χαρακτηριστικά, τα οποία αντικατοπτρίζουν ήπιους/μεσοίς υψηλό κίνδυνου. Για άτομα με κατ' ελάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στην ακολουθία T₁ στην αρχή, η εξέλιξη στην κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής σε ποσοστό 50% των ατόμων στα οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο έναντι ποσοστού 28% των ατόμων που χορηγήθηκε Coraxone. Για άτομα, στα οποία αρχικά υπήρχαν 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία T₂, η εξέλιξη σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής στο 45% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο έναντι ποσοστού 26% των ατόμων που ήταν υπό Coraxone. Ωστόσο, η επίδραση της πρώτης θεραπευτικής με Coraxone όσον αφορά στη μακροχρόνια εξέλιξη της ασθένειας είναι άγνωστη ακόμη και σε αυτές τις υποομάδες υψηλού κινδύνου, επειδή η μελέτη αχεδιάστηκε κυρίως για την εκτίμηση του χρόνου έως τη δεύτερη υποτροπή. Σε κάθε περίπτωση, θεραπεία πρέπει να άρρηκτο υπόψη μόνο για ασθενείς, οι οποίοι ταξινομούσαν ως υψηλό κίνδυνου. Η επίδραση που εμφανίστηκε στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση διατηρήθηκε στην περίοδο μακροχρόνιας παρακολούθησης, διάρκειας έως και 5 ετών. Το χρονικό διάστημα εξέλιξης του πρώτου κλινικού επεισοδίου σε CDMS παρατάθηκε με την πρώτη θεραπεία με Coraxone, συγκριτικά με την όψη θεραπεία, παρουσιάζοντας μια μείωση κινδύνου κατά 41% για την πρώτη έναντι της όψιμης θεραπείας (σχετικός κίνδυνος = 0,59, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,44, 0,80], τιμή p=0,0005). Το ποσοστό των ατόμων στην ομάδα Όψιμης Έναρξης που παρουσίασαν εξέλιξη ήταν υψηλότερο (49,6%) συγκριτικά με εκείνους στην ομάδα Πρώτης Θεραπείας (32,3%). Η επίδραση που καταδείχθηκε κατά την πάροδο του χρόνου συνυπονοείται ασαφώς υπέρ της πρώτης έναντι της όψιμης θεραπείας, αναφορικά με τον επαισιόχημο αριθμό βλαβών, καθότι τη διάρκεια της μελέτης, για τις νέες βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T₁ (μείωση κατά 54%, τιμή p<0,0001), τις νέες βλάβες στην ακολουθία T₂ (μείωση κατά 42%, τιμή

$p < 0,0001$) και τις νέες T_1 υπόπλυκες βλάβες (μείωση κατά 52%, τιμή $p < 0,0001$). Η επίδραση που παρατηρήθηκε στις μειώσεις, συνηγούσε επίσης υπέρ της πρώιμης έναντι της όψιμης θεραπείας, για τον ολικό αριθμό νέων βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T_1 (μείωση κατά 46%, τιμή $p = 0,001$), τον όγκο των βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T_1 (μείωση διαφορά $-0,06$ ml, τιμή $p < 0,001$), καθώς και τον ολικό αριθμό των νέων υπόπλυκων βλαβών στην ακολουθία T_1 (μείωση κατά 46%, τιμή $p < 0,001$) όπως μετρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Κατά τη διάρκεια των 5 ετών, δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες διαφορές μεταξύ των κοορτών Πρώιμης και Όψιμης Έναρξης τόσο για τον όγκο των υπόπλυκων βλαβών στην ακολουθία T_1 όσο και για την εγκαταστάσιμη ατροφία. Ωστόσο, η ανάλυση της εγκαταστάσιμης ατροφίας κατά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή (προσαρμοσμένη στην έκθεση στη θεραπεία) παρουσίασε μείωση υπέρ της πρώιμης θεραπείας με GA (η μέση διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής του όγκου του εγκαταστάσιμου ήταν 0,28%, τιμή $p = 0,0209$).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. *In vitro* στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδόρια χορήγηση της γλιταμερβόνης οξικής, η δραστική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερα κλάσματα ήδη στον υποδόριο ιστό.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια: Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις φαρμακολογικές μελέτες ως προς την ασφάλεια, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, τη γονοτοξικότητα ή την καρκινογόνο δράση. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης μεταξύ ανθρώπων και ζώων. Σε ένα μικρό αριθμό αρουραίων και πηχικών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με φουροσιμίδη διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίστηκε ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Μετά τη χορήγηση σε ευαίσθητοιζμένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή νοντικούς) αναφέρθηκε αναφυλοξία. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανειλημμένη χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένεσης ήταν σύνθηρα ευρήματα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1. Κατάλογος εκδόχων: Μαννιτόλη, Υόωρ για ενέσιμα.

6.2. Ασυμβατότητες: Επιδείνει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3. Διάρκεια ζωής: 2 χρόνια.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Φυλάσσετε σε ψυγείο ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Μην καταψύχετε. Αν οι προγεμισμένες σύριγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλαχθούν μεταξύ 15°C και 25°C , εφάπαξ και μέχρι ένα μήνα. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεμισμένες σύριγγες Coraxone 20 mg/ml δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακόμη στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη: Μία προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ενέσιμο διάλυμα Coraxone αποτελείται από μία 1 ml μακριά άχρωμη τύπου I γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα έμβολο πολυπροπυλενίου (προαιρετικά πολυστυρενίου), ένα ελαστικό πάμα εισχώρησης με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Το Coraxone διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 7, 28 ή 30 προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος ή σε μία πολίθλαπη συσκευασία η οποία περιέχει 90 (3 συσκευασίες των 30) προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης: Μόνο για μία χρήση. Οποιοδήποτε χρησιμοποιούμετο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Δικαιούχος σήματος: Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Science Based Industries Campus, Har Hotzvim, Jerusalem 91010, Ισραήλ. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: Teva Pharmaceutical Ltd, Ridings Point Whistler Drive, Castleford West Yorkshire, WF10 5HX, Ηνωμένο Βασίλειο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 58960/16.09.2008. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Σεπτεμβρίου 2004. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Σεπτεμβρίου 2008. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 2 Δεκεμβρίου 2016.

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

ΤΙΜΕΣ ΠΩΛΗΣΗΣ: COPAXONE INJ.SO.PFS 20MG/1ML BTx28 P.F.SYR x1ML
ex Factory: 596,98 €, Χονδρική Τιμή: 605,93 €, Λιανική Τιμή: 687,25 €

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Coraxone 40 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγευμαμένη σύριγγα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg γλιταραμής οξικής* που αντιστοιχούν σε 36 mg βάρους γλιταραμής ανά προγευμαμένη σύριγγα. *Η γλιταραμής οξική είναι ένα οξικό άλας συνθετικής πολυμεριστικής του οποίο περιέχει 4 αμνοξίδια που αντιστοιχούν στη φράση: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine και L-lysine με γραμμομοριακό κλάσμα που κυμαίνεται από 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 και 0,300-0,374, αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό βάρος της γλιταραμής οξικής είναι τριπλάσιον των 5.000-9.000 daltons. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγευμαμένη σύριγγα. Διαλύεις διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το ενέσιμο διάλυμα έχει pH 5,5 – 7,0 και ωσμωριακότητα περίπου 300 mOsmol/L. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Coraxone ενδείκνυται για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας μορφής των πολλαπλών σκληρώσεων (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό για τον οποίο έχει καθορισθεί η αποτελεσματικότητα). Το Coraxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προέυσασ πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** **Δοσολογία:** Η συνιστάμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 40 mg Coraxone (μία προγευμαμένη σύριγγα), χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 48 ωρών. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ο ασθενής. Όσον αφορά στη μακροχρόνια αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε εξατομικευμένη βάση. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Παιδιά και έφηβοι: Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές ή μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιά ή εφήβους για το Coraxone. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Coraxone 40 mg/ml T1W (3 φορές την εβδομάδα) σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών για να γίνουν υποδορίως ενέσεις για τη χρήση του Coraxone 40 mg/ml T1W (3 φορές την εβδομάδα) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Το Coraxone δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ηλικιωμένους. **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Το Coraxone δεν μελετήθηκε ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Τρόπος χορήγησης:** Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για το πώς να κάνουν τις ενέσεις μόνοι τους και να παρακολουθούν από νοσηλεύτρια προσωπικό τον πρώτο φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ένεση καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή. Για κάθε ένεση πρέπει να επιλέγεται ένα διαφορετικό σημείο, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλλους στο σημείο της ένεσης. Τα σημεία της ένεσης περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς. **4.3. Αντενδείξεις:** Το Coraxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Coraxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Coraxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Η ένεση της αγωγής με Coraxone θα πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο υγειονομικό ή ιατρό έμπειρο στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή επί εντός λεπτών μετά την ενέσιμη χορήγηση του Coraxone μπορεί να εμφανισθεί μια αντίδραση συνδυασμένη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαρση), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αισθήμα παλμών ή ταχυκαρδία. Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτά εξαφανίζονται αυτομάτως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακοπεί αμέσως την αγωγή με Coraxone και να ειπικοινωνήσει με τη/το ιατρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Η χρήση συμπτωματικών αγωγών είναι στην διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όσα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Coraxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σπασμοί ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σπανίως μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας [π.χ. βρογχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση]. Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Coraxone. Τα ενεργά στην γλιταραμής οξική αντισώματα ανιχνεύθηκαν στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια χρόνιας ημερήσιας αγωγής με Coraxone. Τα μέγιστα επίπεδα ανιχνεύθηκαν μετά από μια θεραπευτική διάρκεια κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των τιμών βάσης. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά στην γλιταραμής οξική αντισώματα εξουδετερώνουν ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Coraxone. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Coraxone. Μολονότι δεν υπάρχει κάποιο ένδειξη πειραματικής εναπόθεσης ανοσοσμπληκτικών σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Coraxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν σε αλληλεπιδράσεις με ιντερφερόν βήτα. Αξυμνηστική συνύπαρξη εμφάνισαν αντιδράσεων της θέσης ένεσης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν μαζί με το Coraxone και κορτικοστεροειδή. Σε *in vitro* μελέτη υποδηλώνεται ότι στο αίμα η γλιταραμής οξική συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά δεν εκτοπίζεται και δεν εκτοπίζει τη φαινωτίνη ή την καρβαμυζίνην. Παρ' όσα αυτά, εφόσον το Coraxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των φαρμάκων που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. **4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Κύηση:** Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα ισχαιτικά δεδομένα από τη χρήση Coraxone 20 mg/ml σε έγκυες γυναικες καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμορτωρικών ή τοξικών στο έμβρυο/νεογνό. Τα δεδομένα από τη χρήση Coraxone 40 mg/ml συνάδουν με αυτά τα ευρήματα. Έως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότευ να αποφεύγεται η χρήση του Coraxone κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του κινδύνου για το έμβρυο. **Θηλασμός:** Δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με την έκκριση της γλιταραμής οξικής, των μεταβολιτών της ή των αντισωμάτων στο ανθρώπινο γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν το Coraxone χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο σχετικός κίνδυνος και το όφελος για τη μητέρα και το παιδί. **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Τα περισσότερα δεδομένα ασφαλείας του Coraxone συγκεντρώθηκαν για το Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενη υποδορίως ένεση εφάπαξ ημερησίως. Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει συγκεντρωμένα δεδομένα ασφαλείας από τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενη εφάπαξ ημερησίως, και από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με το Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα. Άμεση σύγκριση της ασφαλείας μεταξύ Coraxone 20 mg/ml (χορηγούμενη ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα) στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. **Coraxone 20 mg/ml (χορηγούμενη εφάπαξ ημερησίως):** Σε όλες τις κλινικές δοκιμές με Coraxone 20 mg/ml, οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν ως οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν από τον πληθυσμό των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Coraxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τουλάχιστον μια φορά αυτές τις αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερο μετά την αγωγή με Coraxone 20 mg/ml (70%) έναντι εκείνου που έλαβε εικονικό φάρμακο (37%). Οι πλέον συχνές αναφερόμενες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το Coraxone 20 mg/ml έναντι εκείνων με το εικονικό φάρμακο ήταν ερυθρήμα, άγχος, μάζα, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή και υπερευαίσθησία. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μια αντίδραση που συνοδεύεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή, πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αισθήμα παλμών ή ταχυκαρδία. Η αντίδραση αυτή είναι δυνατόν να εμφανισθεί εντός λεπτών από τη στιγμή της ένεσης Coraxone. Κατ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μια φορά ένα σύμπτωμα από αυτή την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone 20 mg/ml συγκρινόμενο με το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Coraxone 20 mg/ml έναντι εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τέσσερις κεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Coraxone 20 mg/ημέρα και 509 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone 20 mg/ημέρα και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανισθεί ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης περιλάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone 20 mg/ημέρα και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολλή συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπητας, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κοιλιακή καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δοθιήνας, έρπητας ζωστήρας, πνευμονοφυρίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)		Καλοήγητες δερματικές νεοπλασμα, νεόπλασμα	Καρκίνος δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφαδενοπάθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφολογία λεμφοκυττάρων μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Βρογχοκήλη, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Δυσανεξία οινοπνεύματος, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νάτριο αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, αυχεντική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδαισθηση, εχθρότητα, μανία, διαταραχή της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπερτονία, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συσκόπη, τρόμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοντική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μυϊκός σπασμός, νευρική παλινδρομική αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περονιαίου νεύρου, ήλιππηγμα στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, οφθαλμικές διαταραχές*	Καταράκτης, αλλοίωση του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαρόπτωση, μυδρίαση, ατροφία οπτικού νεύρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρινθίου		Διαταραχή του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φθιβεκομική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία παροξυσμική
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κίρσοι
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Βήχας, ρινίτιδα εποχική	Άπνοια, επίσπαση, υπεραεραισμός, άρρυθγός σπασμος, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πνιγμονής
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθορρωκτική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, τερνόνια των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, πολύποδες του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυσίς, έλκος του οισοφάγου, περιοδοντίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διόγκωση στελεγγόνου αδένια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκίμια ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χοληλιθίαση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Εκχύμωση, υπεριδρωσία, κνησμός, διαταραχή δέρματος*, κνίδωση	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, οζώδες ερύθημα, οζος δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αυχεναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγονία άγχιος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματοουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογική ούρα
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Ανοβολή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διόγκωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πυέλου, ριπαισμός, διαταραχή προστάτη, επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή όρχων, κοιλιακή αιμορραγία, αιδοιοκοιλιακή διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, θωρακικό άλγος*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*, άλγος*	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης*, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρεξία	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσίας, υποθερμία, άμεση μετά την ένεση αντίδραση, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεπνογόνου υμένα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολιασμό

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

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

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: **ΕΠΙΔΕΞΕΙΣ**: 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 λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Coraxone (μέχρι 300 mg ημερησίως οξικής). Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφηκαν στη παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες». Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζεται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**: **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματική και ανοσορρυθμιστική παράγοντας, ανοσοδιεγερτικά, κωδικός ATC: L03AX13. (Ο(α) μηχανισμός(οι) με τον(τους) οποίο(ους) η γλιταπράμερη οξική ασκεί τη δράση στα στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση δεν διασαφηνίζεται(ονται) πλήρως. Ωστόσο, πιστεύεται ότι δρα τροποποιώντας την ανοσολογική διαδικασία που θεωρείται σήμερα ότι είναι υπεύθυνη για την παθολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από τα ευρήματα μελέτων που έχουν διεξαχθεί προεκείμενα να διερευνήσει η παθολογία της νευροαξονικής προκλήθειςας αλιεργικής εκκρησθμειότητας, μια κατάσταση η οποία προκλήθηκε σε διάφορα πειραματόζωα μέσω ανοσοποίησης έναντι ουσίας, που προέρχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα και περιέχει μεμβρίνη και η οποία συχνά χρησιμοποιείται ως πειραματικό μοντέλο για την πολλαπλή σκλήρυνση. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έδειξαν ότι η χορήγηση της προκάλεσε την παραγωγή και την ενεργοποίηση στην περιφέρεια των ειδικών για την γλιταπράμερη οξική καταστατικών T λεμφοκυττάρων. **Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση**: Τα αποδοκίμαστα στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ένεσης Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα στη μείωση της συχνότητας των υποτροπών προέρχονται από μία 12-μην. ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Στη κεντρική κλινική δοκιμή η Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται είτε από τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη υποτροπή στην τελευταία 12 μήνες, ή από τουλάχιστον δύο τεκμηριωμένες υποτροπές τους τελευταίους 24 μήνες, ή από μία τεκμηριωμένη υποτροπή μεταξύ των τελευταίων 12 και 24 μηνών με τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στην ακοιούθια T₁ στη μαγνητική τομογραφία που διενεργήθηκε κατά τους τελευταίους 12 μήνες. Το πρωτεύον μέτρο έκβασης ήταν ο συνολικός αριθμός επιβεβαιωμένων υποτροπών. Οι δευτερεύουσες εκβάσεις μαγνητικής τομογραφίας περιλάμβαναν τον αθροιστικό αριθμό των νέων/διευρυνόμενων βλαβών στην ακοιούθια T₂ και τον αθροιστικό αριθμό προσλαμβάνουσών βλαβών στην ακοιούθια T₁, και τα δύο μετρούμενα κατά τους μήνες 6 και 12. Ένα σύνολο 1.404 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Coraxone 40 mg/ml (n=943) είτε εικονικό φάρμακο (n=461). Και οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά τα δημογραφικά αρχικά χαρακτηριστικά, τα χαρακτηριστικά νόσου πολλαπλής σκλήρυνσης και τις παραμετρούς μαγνητικής τομογραφίας. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 2,0 υποτροπές εντός των 2 ετών πριν από τον προκαταρκτικό έλεγχο. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Coraxone 40 mg/ml τρεις φορές την εβδομάδα είχαν αξιοσημείωτες και στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο πρωτεύον και στα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, οι οποίες είναι συμβατές με την επίδραση της θεραπείας του Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως. Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τις τιμές για το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας:

Μέτρο έκβασης	Προσαρμοσμένες μέσες εκτιμήσεις		Τιμή P
	Coraxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Επαισιολογούμενος ρυθμός υποτροπών (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Απόλυτη διαφορά κινδύνου* (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	-0,174 [-0,2841 έως -0,0639]		
Αθροιστικός αριθμός νέων/διευρυνόμενων βλαβών στην ακοιούθια T ₂ κατά τους μήνες 6 και 12	3,650	5,592	p<0,0001
Αναλογία ρυθμών** (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,653 [0,546 έως 0,780]		
Αθροιστικός αριθμός προσλαμβάνουσών βλαβών στην ακοιούθια T ₁ κατά τους μήνες 6 και 12	0,905	1,639	p<0,0001
Αναλογία ρυθμών** (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,552 [0,436 έως 0,699]		

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

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

Άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μεταξύ Coraxone 20 mg/ml (χορηγούμενο ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα) στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η αγωγή με Coraxone επέδρασε στην εξέλιξη της ανικανότητας ή στη διάρκεια της υποτροπής σε αυτήν τη 12-μηνη μελέτη. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Coraxone σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα νόσο. **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. *In vitro* στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδόρια χορήγηση της γλαταμερίνης οξικής, η δραστική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερα κλάσματα ήδη στον υποδόριο ιστό. **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περιήληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις φαρμακολογικές μελέτες ως προς την ασφάλεια, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, τη γονοτοξικότητα ή την καρκινογόνο δράση. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης μεταξύ ανθρώπων και ζώων. Σε ένα μικρό αριθμό αρουραίων και πιθήκων οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίσθηκε ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Μετά τη χορήγηση σε ευαισθητοποιημένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή νοκτιούς) αναφέρθηκε αναφυλαξία. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανειλημμένη χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένεσης ήταν σύνθησε εύρημα. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1. Κατάλογος εκδόχων:** Μαννιτόλη, Ύδωρ για ενέσιμα. **6.2. Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3. Διάρκεια ζωής:** 2 χρόνια. **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Αν οι προγεμισμένες σύριγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλαχθούν μεταξύ 15°C και 25°C εφόσον και μέχρι ένα μήνα. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεμισμένες σύριγγες Coraxone δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακόμη στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο (2°C έως 8°C). **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Μία προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ενέσιμο διάλυμα Coraxone 40 mg/ml αποτελείται από μία 1 ml μακριά άκρωμη τύπου I γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα μητρί έμβολο πολυπροπυλενίου (προαιρετικά πολυστυρενίου), ένα ελαστικό πώμα εισχώρησης με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Το Coraxone 40 mg/ml διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 3 ή 12 προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος ή σε μία πολυηληθή συσκευασία η οποία περιέχει 36 (3 συσκευασίες των 12) προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Μόνο για μία χρήση. Κάθε χρησιμοποιημένο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ - Δικαιούχος σήματος:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Science Based Industries Campus, Har Hotzvim, Jerusalem 91010, Ισραήλ. - Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: Teva Pharmaceuticals Ltd. Ridings Point Whistler Drive, Castleford West Yorkshire, WF10 5HX, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 81367/16.11.2015. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2015. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΕΩΘΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 30 Μαρτίου 2017.

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

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

Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδόνημο στενής παρακολούθησης όταν η υπερτέρρωση βίτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή μυελοκαταστολή. Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερπωτικά αντισώματα αφού κατά την υπερτέρρωση βίτα-1α. Η καρβική συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες θεραπείας με Rebi® 22 μικρογραμμάρια, περίπου το 24% των ασθενών αναπτύσσουν μόνιμα αντισώματα ορόου κατά της υπερτέρρωσης βίτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική απόκριση στην υπερτέρρωση βίτα-1α (Βίτα-2 μικρογραμμάτια και νεοτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική απόκριση στην υπερτέρρωση βίτα-1α (Βίτα-2 μικρογραμμάτια και νεοτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική απόκριση στην υπερτέρρωση βίτα-1α (Βίτα-2 μικρογραμμάτια και νεοτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική απόκριση στην υπερτέρρωση βίτα-1α (Βίτα-2 μικρογραμμάτια και νεοτερίνη).

Κίνδυνος*. Σπάνιος Όδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολύμορφο ερύθημα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφο ερύθηματος*, σύνδρομο Stevens Johnson.* Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδέσμου σπύου, Συχνές Μυαλγία, αρθραλγία. Σπάνιες: Επινόση από φόρμαρα ερυθρομυϊκής ίνωσης.* Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών, Σπάνιες: Νεφρικό σύνδρομο*, σπειραματοσκλήρυνση.* (βλ. παράγραφο 4.4). Επίσης διαταραχές και καταστάσεις της ούσου χορήγησης, Πολύ συχνές: Όλεσηση στο σημείο της ένεσης, αντίθετος στο σημείο της ένεσης γριπώδη συμπτώματα. Συχνές Άγχος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός. Οι συχνές: Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, αποκόλληση στο σημείο της ένεσης, λωγιές στο σημείο της ένεσης, αργή ανάπτυξη φάρου.* Σπάνιες: Καταρρέωση στο σημείο της ένεσης.* Παθολογικές πλάθαιες, Δεν έχουν παρατηρηθεί επίσημα κλινικά δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας υποδεικνύουν ότι η προφάρσφα σε παιδιά και σε ενήλικες (ηλικίας < 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebi® 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοια με εκείνο που παρατηρείται σε ενήλικες. Επίδοξες καταστάσεις, Η χορήγηση υπερτέρρωσης έχει συνδεθεί με την εμφάνιση αναρρώσεως, ζάλης, ανισορροπίας, αρρυθμίας, υπέρτασης, ασθενούς παλμών, μυρμηγορίας και μπόρβορας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υπερτέρρωση βίτα 1α μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άεσκου κυκλοφάνου του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επηρεάζει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης φεβουζουκινίδη του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητήματα από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας συζητούν περαιτέρω να αναφορές υποδηλώνουν πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του ενδοκρινικού συστήματος: ανωροές. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χαλάνδρι 155 62 Θεσσαλονίκη 213 2040 000 Φοξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: www.emea.europa.eu. **4.9 Υπερδοσολογία**, Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να διαστούν σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και να τους δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ, **6.1 Κατάλογος εκδόσεων**, Μαντινάκη, Πολυδερμάτιες 188, L-Mεβενόλη, Βενζιλική αλκοόλη, Οξείο νάτριο, Οξείο ασό για ρύθμιση του pH, Θυροξίνη του νατρίου για ρύθμιση του pH, Ψώδα για ενέσιμο. **6.2 Δοσολογίες**, Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής**, 18 μήνες. **Γ.Α. Ενέσιμο διάλυμα σε φυσιώδη**, Μετά την πρώτη ένεση, χορηγούνται ενέσιμα 28 μέρη.

6.4 Διάτρετες προφάλαξις κατά την φάση του προϊόντος, Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C), αποφεύγει την τοποθέτηση του κοντά στο τμήμα της κατωφύλου του ψυγείου. Μην καυλώνεται. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως. Για το ολόκληρο περιστατικό, η χρήση σε ασθενείς μπορεί να γίνει το Rebi® από το ψυγείο και να αποθηκευτεί ήδη πάνω από τους 25°C για ένα μόνιμο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebi® είναι πρέπει να επανοποθετηθεί στο ψυγείο και να χορηγηθεί πάλι από την ηλεκτρονική συσκευή RebiSmart ή με χειροκίνητη ένα ένεση.

6.5 Φύση και στατιστικά του περιέκτη, Δ.Β. Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμιμάτρη σύριγγα, Ενός ml μόνιμο 1 γυάλινο σύριγγα με βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα που περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Το Rebi® 22 και 44 μικρογραμμάρια διατίθενται από μορφή μόνιμου συσκευασίας, 1,3 ή 12 συριγγών. **Γ.Α. Ενέσιμο διάλυμα σε φυσιώδη**, Φυσιώδη (για τύπου 1) με μόνιμη εξαγωγή (ελαστική) και περιβλήμα σφύρνης (αλουμίνο και αλουβοτιμικό ελαστικό) που περιέχουν 1,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Μέγεθος συσκευασίας 4 ή 12 φυσιώδη. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Διάτρετες προφάλαξις απόρριψης και άλλος γυαρίσματος**, A.-B. Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμιμάτρη σύριγγα. Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμιμάτρη σύριγγα είναι έτοιμο για χρήση. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί με μια κατάλληλη συσκευή αυτο-χορήγησης. Για εφόσον γυαρίσει μόνιμο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαγνώσει των φριζών διάλυμα χωρίς ομαλότητα και χωρίς ορό στο σημείο φάρας **Γ.Α. Ενέσιμο διάλυμα σε φυσιώδη**. Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμιμάτρη σύριγγα είναι έτοιμο για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart ή με χειροκίνητη ένα ένεση της RebiSlide. Για τη φύλαξη της συσκευής με το φυσιώδη, βλ. παράγραφο 6.4. Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευές χορήγησης. Για πολυπληγή χρήση, πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαγνώσει των φριζών διάλυμα χωρίς ομαλότητα και χωρίς ορό στο σημείο φάρας. Κάθε χορηγούμενο φαρμακευτικό διάλυμα ή υγρό μπορεί να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΚΠΙΣΤΗΣ/ΑΝΑΦΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ, Ημερομηνία πρώτης έκδοσης: 4η Μαΐου 1998. Ημερομηνία της πιο πρόσφατης ανανέωσης της άδειας: 4η Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΦΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΕΜΑΤΟΣ, Ουδέτερος 2014.

Λογομηνη πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

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

Λιανική Τιμή:
 Rebi® 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμιμάτρη σύριγγα: € 203,19
 Rebi® 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμιμάτρη σύριγγα: € 223,46
 Rebi® 22 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιώδη: € 732,28
 Rebi® 44 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιώδη: € 796,38

Βοήθησε να γίνει το φάρμακο πιο ασφαλές και Αναφέρατε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την < i>ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ</ i>



EUC/Rebif/091/00/038

ηπιατικές Β (ΒN) ή και από τις ηπιατικές C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνια λοίμωξης ΗΒV αποκλείονται από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προωθημάτων ελέγχου των ασθενών με ηπικό λοίμωξη ΗΒV ή/και ΗCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, ενώ απαιτείται προοχή κατά τη συνταγογράφηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν υποστεί ή/και ηπική ή/και του ΗCV, καθώς αυξάνεται το ποσοστό ενδέχεται να διαταραχούν κίνδυνο μη-ανάμεσης ηπιατικής βλάβης σχετικά με τη πιθανή επανεκτίμηση της κατά τη νέα ανίχνευση της προεπιμόρφωσης καταστάσεων του. Καθορίζονται Όρια συμπίεσης με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προεπιμόρφωση ή/και εξολοθισμένη λοίμωξη. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο η αλκυμτωζωμίνη φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη βρεθοειδικών κακοήγιων, αφού η θροσεβική αυτοάνοση ενδέχεται να αποτελεί ή/και παράγοντα κινδύνου για κακοήθειες του βρεθοειδούς. **Αντιτοξική Μεταφορά** διωκόμευ του Πλάσματος και δινητική φαρμακευτική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποντικούς κατά την κλημία και μετά τον τοκετό. Φοιμάες σε αναπαραγωγή ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 6 μηνών μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.9). **Εμβόλια** Συνιστάται οι ασθενείς να ελαμωκώθηκαν ή/και κατά τώσεως υποχρεωτικές ανοσοποιήσεις τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσοολογικής απάντησης σε αποδοτικές εμβόλιω μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με/χωρίς έναντι μετά από συνδυασμό με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνυπαύαυτό από δεν πρέπει να χορηγούνται οι ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνδυασμένη LEMTRADA. **Εξέταση ανοιωτωμάτων / Εμβολιασμός κατά του ισού ανεμοβλάστη-ζωστήρα** Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, πρέπει εκτίμησιν μια συνδυασμό με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικά ανεμοβλάστη ή χωρίς ερεθιστικό πνιγμό του λάρυγγα και μέρους της γλώσσας μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.9). **Εμβόλια** Συνιστάται οι ασθενείς να ελαμωκώθηκαν ή/και κατά τώσεως υποχρεωτικές ανοσοποιήσεις τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσοολογικής απάντησης σε αποδοτικές εμβόλιω μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με/χωρίς έναντι μετά από συνδυασμό με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνυπαύαυτό από δεν πρέπει να χορηγούνται οι ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνδυασμένη LEMTRADA. **Εξέταση ανοιωτωμάτων / Εμβολιασμός κατά του ισού ανεμοβλάστη-ζωστήρα** Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, πρέπει εκτίμησιν μια συνδυασμό με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικά ανεμοβλάστη ή χωρίς ερεθιστικό πνιγμό του λάρυγγα και μέρους της γλώσσας μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.9). **Εμβόλια** Συνιστάται οι ασθενείς να ελαμωκώθηκαν ή/και κατά τώσεως υποχρεωτικές ανοσοποιήσεις τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσοολογικής απάντησης σε αποδοτικές εμβόλιω μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με/χωρίς έναντι μετά από συνδυασμό με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνυπαύαυτό από δεν πρέπει να χορηγούνται οι ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνδυασμένη LEMTRADA.

ανθρωπομορφικών ποντικών (βλ. παράγραφο 5.3), βάσει μια δινητική επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα κατά την περίοδο της έκθεσης είναι άγνωστο με πόσο θα διαθεσμά δεδομένο. **4.7 Επιδράσεις στην κλημιά οδήγιση και χειρισμό μηχανών** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις του LEMTRADA στην κλημιά οδήγιση και χειρισμό μηχανών. Οι περισσότεροι ασθενείς εκθλοθάνονται ΑΞΕ οι ασθενείς παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια της εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιος από τις επιδράσεις που σχετίζονται με την άγχωση (ΑΞΕ) (π.χ. δάλη) ενδέχεται να απαιτήσει προσωρινή την κλημιά του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές και απαιτείται προοχή μέχρι να υποχωρήσουν. **4.8 Ανειμτωζωμίνη ενέχυρες** Περίληψη του προλόυ ασφαλείας Συνολικά 1188 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλελυτική ΠΣ (RRMS) που αντιμετωπιζόταν με LEMTRADA (12 mg η 24 mg) επέλασαν στον πληθυσμό ασφαλείας σε μια συγκριτική ανάλυση των αντιμυελοκινιτικών με/χωρίς η οποία είχε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση της ασφαλείας επί 2.363 επί-όχι ασθενών και ένα διωκόμο διαρροδικών παρακολούθησε 24 μηνών. Οι πιο σημαντικές ανεπιμτωζωμίνες ενέχυρες ήταν η αυτοάνοση (ΠΡ, βρεθοειδικές διαταραχές, νεφροπάθειες, κυταροπνεύες, αιχμηρές), οι ΑΞΕ και οι λοίμωξεις. Αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Οι πιο συχνές ανεπιμτωζωμίνες ενέχυρες με το LEMTRADA (επ. $\geq 20\%$ των ασθενών) είναι το εξόθυμια, η κεφαλαλμία, η πυρεσία και οι λοίμωξεις του ανώτερου αναπνευστικού. **Κατάλογος ανεπιμτωζωμίνων ενέχυρων σε μορφή πνιγμού** Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται στα στοιχεία συγκριτικά δεδομένα ασφαλείας για διάστημα μέχρι 24 μηνών από ασθενείς με RRMS που αντιμετωπιζόταν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές πνιγές κατά την είσοδο στη κλημιά και επί 3 διαδοχικές πνιγές κατά τον 12ο Μηνά της Ολέγισης. Οι ανεπιμτωζωμίνες ενέχυρες που εκθλοθάνονται σε $\geq 0.1\%$ των ασθενών παρατίθενται κατά τη Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και κατά Προτιμώμενο ΟΡ (το/0 του Ιατρικού Λεξικώου για Κλινικές Δραστηριότητες (MedDRA)). Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω ανάλυση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$). Σε κάθε ομάδα συγκριτικής οι επιδράσεις ενέχυρες παρατίθενται κατά σειρά πνιγμένων, σοβαρότητας. **Πίνακας 1: Ανεπιμτωζωμίνες ενέχυρες στα μελέτη 1, 2 και 3 που περιγράφονται σε $\geq 0.5\%$ των ασθενών που αντιμετωπιζόταν με LEMTRADA 12 mg**

Κατηγορία/όργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοίμωξεις και παραρτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη	Λοίμωξες του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, έρπης (ζώστρας), γαστρεντερίτιδα, λοιμωδών έρπης, καντιντίαση του στόματος, αδοσολοκική καντιντίαση, γρίπη, λοίμωξη του ωτός	Οδοντική λοίμωξη, έρπης, και των γεννητικών οργάνων, συχομυκητίαση
Διαταραχές του αιμωπητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφονοπενία	Αυτοάνοση θροσεβική πρόφωρα, θροσεβική, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Συνδρομό απειμτωζωμίνες κυταροπνεύων	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Νόσος του Basedow, υπερβρεθοειδικά, αυτοάνοση βρεθοειδικά, υποβρεθοειδισμός, βροχολοκία, εξέταση για αντιβρεθοειδικά αντισώματα θετική	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αίσινια*, άγχος	Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλμία*	Υπνοπλησία*, ΠΣ, δάλη*, υπνοπλησία, παραοσπρία, πνιγος, δυσνομία*	Διαπαράοσπληστική υπνοπλησία
Οσθαμικές διαταραχές		Οροση θάση	Επιμτωζωμίνες
Διαταραχές του ωτός και του λαρυγγίνου		Άλλογιος	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία*, βαθυκαρδία, αιτίαση πλάσματος	
Αγγειακές διαταραχές	Έξωση*	Υπόταση*, υπέρταση	
Διαταραχές του αναιμτωζωμίνων συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δυσπνοία*, βήχας, επίσπια, δάλη στοματογενής*	Συνοφιστική αιθιομία λαύα, δάλη, κνιγμος, ερεθισμός του λαύου
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκολοκίαση, γαστροοσοφιστική παλινδρομική, ολλορραγία, δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αιμορραγική ανανοογενεση αιθιμής
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνιγωση*, εξόθυμια*, κνιγμος*	Γενικευμένο εξόθυμια*, επιρρύθια, εκχύμωση, αλακτεπία, κνιγμος, ακμή	Φύλαται, γεννητικά όργανα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία, μυική αδυναμία, αρθραλγία, οσοφιαλγία, άλγος άξου, μυική οσοφια, γενεγαλία
Διαταραχές των νεφρών και των σοφωφόρων οδών		Πρωτεϊνωμένη, αιμωρραγία	

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (Ο) όρου που επισηματοποιούν με αστέριο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται ως αντίδοτες σχετιζόμενες με την εγχύση. Οι ΑΣΕ περιλαμβανομένων επίσης της κολπικής μαρμαρίγας και της αναβολαλίας, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβατικά (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 ερευνητές/επιστήτες του τόμου της υγειονομικής περιόδου, να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 3204380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>

4.3 Υπερβολοαλία Ξε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δύο ασθενείς με ΠΣ έλαβαν τυχαία μέχρι 60 mg LEMTRADA (δηλαδή τη συνολική δόση για την πρώτη συνεδρία) με μία εγχύση και εκδήλωσαν σοβαρές αντιδράσεις (κεφαλαλγία, εξασθένιση και είτε υποήπιε είτε φλεβοκομβική ταχυκαρδία). Δόση LEMTRADA μεγαλύτερη από αυτή που δοκιμάστηκε στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να αυξήσει την ένταση ή/και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εγχύση ή τις ανοσολογικές επιδράσεις του. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερβολοαλία της αλεμτουζουμάμης. Η αγωγή αποτελείται από διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοδυναμική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04A44.3. **Μηνογονιόμο δόρασης** Η αλεμτουζουμάμη είναι ένα αναανοσοποιημένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται από DNA και σφράγεται κατά της γλυκοσυμπύκνωσης CD52 της κυτταρικής επιφάνειας, μεθόβος 21-29 kD. Η αλεμτουζουμάμη είναι ένα κλάμα αντίσωμα IgG1 με δόση από ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές και σταθερές περιοχές και με περιοχές καθορισμού συμπληρωματικής από μονοκλωνικό αντίσωμα τρακτικής (αρραυσία). Το αντίσωμα έχει κατά προσέγγιση μοριακό βάρος 150 kD. Η αλεμτουζουμάμη συνδέεται με το CD52, ένα αντιγόνο της κυτταρικής επιφάνειας που απαντάται σε υψηλή επίεπδα στα Τ (CD3⁺) και Β (CD19⁺) λεμφοκύτταρα και σε χαμηλότερη επίεπδα στα φυσικά φονικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ποσότητα του CD52 που αναγιέσσεται στα ουδετερόφιλα, τα πλασμοκύτταρα και τα πλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζουμάμη δόρα μέσω αντισωματοεξαρτημένης του κύτταρων επιτελομένης κυτταρολυσής και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα, μετά τη σύνδεση με τις κυτταρικές επιφάνειες του Τ και των Β λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το LEMTRADA ασκεί τη θεραπευτική του δράση στην ΠΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ωστόσο, όφρονες δείχνουν ότι ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση μέσω εξάλειψης και επανοποιοποίησης των λεμφοκυττάρων συμπεριλαμβανομένων και των ελξή: - Μεταβόση στον αριθμό, τις αναλογίες και τις ιδιότητες οριζόμενων λεμφοκυττάρων υποληθθόμενων μετά τη θεραπεία. - Αιξημένη παρουσία ρυθμιστικών υποληθθόμενων Τ κυττάρων - Αιξημένη παρουσία Τ και Β λεμφοκυττάρων νηπής - 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 επανοποιοποιητικός 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 κατατάτες τάς να παρατηρούνται 1 μήνα μετά από μία συνεδρία (το πρώτο χρόνο χρονικό σημείο μετά τη θεραπεία της μελέτης φάσης 3). Τα λεμφοκύτταρα επανοποιοποιούν 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 άργα προς το φυσιολογικό, αλλά γενικά δεν επανόρχονται στα αρχικά επίπεδα μέχρι των 12 μηνών μετά την εγχύση. Το 40% των ασθενών περνούσε παρουσιάζει συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) μέχρι τους 6 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, και το 80% των ασθενών περνούσε είχε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το LLN μέχρι τους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινοφίλα, τα βασεόφιλα και τα φυσικά φονικά κύτταρα επηρεάζονται μόνο παρικόβα από το LEMTRADA. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλέεια Η ασφαλέεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA αξιολογήθηκαν σε 3 ζυγιστούσμενες, τυπές ως προς τον αξιολογητικό κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με δραστική ουσία, σε ασθενείς με RMS. Για τις μελέτες 1 και 2, Το Σχεδιασμός/τα δημογραφικά στοιχεία των Μελέτων 1 και 2 αποτελούντα 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, αρχίζουσα ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών.	
Παρακολούθηση	2 έτη	
Πληθυσμός μελέτης	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς	Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία*

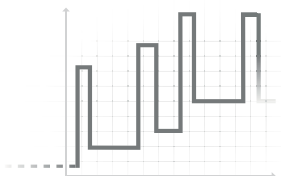
Χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή		
Μέση ηλικία (χρόνια)	33	35
Μέση/Διάμεση διάρκεια νόσου	2/1,6 χρόνια	4,5/3,8 χρόνια
Μέση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας για την ΠΣ (χρήση ≥ 1 φαρμάκου)		36 μήνες
Ποσοτά που είχε λάβει ≥ 2 προηγούμενες θεραπείες για την ΠΣ	Δεν εφαρμόζεται	28%
Μέση βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή	2.0	2.7

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

Πίνακας 3: Βασικά Κλινικά Τελικά Σημεία και Τελικά Σημεία Μηνηνικής 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)
Ποσοτά Υποτροπών/ Έπληροσημωμένο ποσοτά 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 μείωσης επίεπδατος (95% CI) Μεθόβου κινδύνου	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Αναπαύζα/ Έμμηνοσημωμένη Επίεπδαση της Αναπαύζας (SAD ≥ 6 μήνες)/ Ασθενείς με έμμηνη 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 κινδύνου (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,36, 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)
Μεταβόλη από τη βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή/ή 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 % μεταβόλη στον όγκο των T2 βλάβων 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 προσημειωμένους Γαδολίνιο μέχρι το 2ο Έτος	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Ασθενείς με νέες υπόπυκνες T1 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Διάμεση % Μεταβόλη στο Κλάσμα Εγκεφαλικού Παρεγχύματος	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
*Συμπεριλαμβανομένα τελικά σημεία: ARR & SAD. Η μελέτη θεωρείτο επιτυχή αν είχε επιτευχθεί τουλάχιστον ένα από τα τελικά σημεία του συνθέτου προεπιμετωπένου τελικού σημείου. * 0 χρόνιος μέχρι την έναρξη της SAD ορίζεται ως η αύξηση κατά τουλάχιστον 1 βαθμό στη διεμετρική κλίμακα κατάστασης αναπαύζας (EDSS) από μια βαθμολογία EDSS $\geq 1,0$ κατά την εισαγωγή (αύξηση κατά 1,5 βαθμό για ασθενείς με κατά την εισαγωγή EDSS ίση με 0) που διατηρήθηκε επί 6 μηνών.				

ΚΑΝΕΙ ΠΡΑΞΗ ΤΗΝ ΥΠΟΣΧΕΣΗ

για αλλαγή στην εικόνα της πολλαπλής σκλήρυνσης²



LEMTRADA[®]
alemtuzumab_{IV}^{12mg}

SANOFI GENZYME 

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

GZGRLEMT17.01.0014

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.



GR 120366223 VGR_E_032_A009_A.indd 2017

 **NOVARTIS**

Τα συνταγογραφούμενα φάρμακα συνταγογραφούνται στην ΠΑ07 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) ORF