Cambridge University Hospitals
NHS Foundation Trust

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ
Hospital Center

Εκπαιδευτικά Σεμινάρια στη Νευρολογία

2015

Intense Course in Neurology on Multiple Sclerosis Disease

27 - 29 Μαρτίου 2015

Αμφιθέατρο Νοσοκομείου
«Ερρίκος Ντυνάν»
Αθήνα

Υπεύθυνοι Προγράμματος

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Αλέξανδρος Παπαδημητρίου
Γεώργιος Χατζηγεωργίου

Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
Dr Duncan Forsyth

Πρόγραμμα

Speakers Index | Ευρετήριο Ομιλητών

Alasdair Coles
Professor of Neuroimmunology, Cambridge University Hospitals

Γρηγοριάδης Νικόλαος
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Δαρδιώτης Ευθύμιος
Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Δερετζή Γεωργία
Διευθύντρια Νευρολογίας ΕΣΥ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Κυλιντηρέας Κωνσταντίνος
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Νευροανοσολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Μπόγδανος Δημήτρης
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
Επισκέπτης Καθηγητής Ανοσοπαθολογίας King's College London

Μποζίκη Μαρίνα
Ιατρός, Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ

Παπαδάκη Φρόσω
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευροκρινολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τσιμούρτου Βάια
Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ Νευρολογίας, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Χατζηγεωργίου Γεώργιος
Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Διευθυντής Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. Λάρισας

27 - 29 Μαρτίου | March 2015

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ»

Παρασκευή 27 Μαρτίου 2015 | Friday, 27th March 2015

Συντονιστής: **Α. Παπαδημητρίου**

17:00 - 18:00 Βασικές Αρχές Ανοσολογίας
Δ. Μπογδάνος

18:00 - 19:00 Αιτιοπαθογένεια Σκλήρυνσης Κατά πλάκας
Κ. Κυλιντηρέας

19:00 - 19:15 Coffee Break

19:15 - 20:00 Επιδημιολογία
Β. Τσιμούρτου

20:00 - 21:00 Νευροακτινολογία
Φ. Παπαδάκη

Σάββατο 28 Μαρτίου 2015 | Saturday, 28th March 2015

Συντονιστής: **Γ. Χατζηγεωργίου**

09:00 - 10:00 Αυτοάνοσα Νοσήματα Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Γ. Δερετζή

10:00 - 11:00 Gut Microbiota in Multiple Sclerosis
M. Boziki

11:00 - 11:15 Coffee Break

11:15 - 12:00 Κλινικές Μελέτες
Η. Ζιντζαράς

Συντονιστές: **Κ. Κυλιντηρέας, Ν. Γρηγοριάδης**

12:00 - 13:00 Clinical cases: types of multiple sclerosis
A. Coles

13:00 - 14:00 Clinical cases: differential diagnosis
A. Coles

14:00 - 15:00 Coffee Break

15:00 - 16:00 Experimental Models in MS
Ν. Γρηγοριάδης

16:00 - 17:00 Symptomatic treatments of multiple sclerosis
A. Coles

Κυριακή 29 Μαρτίου 2015 | Sunday, 29th March 2015

Συντονιστής: **Ν. Γρηγοριάδης**

10:00 - 10:45 NMD
Γ. Χατζηγεωργίου

10:45 - 11:30 Disease-modifying treatments of multiple sclerosis
A. Coles

11:30 - 12:00 Coffee Break

12:00 - 13:00 Μονοκλωνικά αντισώματα MS
Ε. Δαρδιώτης

13:00 - 14:00 Campath in MS, a Cambridge story
A. Coles

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

Merck Serono

Η Merck Serono είναι ένας κλάδος της Merck

MERCK

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 22 μικρογραμμάρια (6 MIU*) ή 44 μικρογραμμάρια (12 MIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α**. Κάθε προγεμισμένο φυσίγγιο περιέχει 66 μικρογραμμάρια (18 MIU*) ή 132 μικρογραμμάρια (36 MIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α** σε διάλυμα του 1,5 ml, που αντιστοιχεί σε 44 μικρογραμμάρια/ml ή σε 88 μικρογραμμάρια/ml. * Εκατομμύρια διεθνείς μονάδες, μετρουμενα βάσει της βιομεθόδου της κυτοπαθητικής δράσης (CPE) σε σύγκριση με το εσωτερικό πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α που είναι βαθμονομημένο προς το ισχύον διεθνές πρότυπο NIH (GB-23-902-531). ** παρασκευάζεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών (Chinese hamster ovary cells) (CHO-K1). Έκδοχο: Α., Β 2,5 mg βενζυλική αλκοόλη, Γ., Δ. 7,5 mg βενζυλική αλκοόλη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

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

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

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

	Συνιστώμενη τιτλοποίηση (% της τελικής δόσης)	Δόση τιτλοποίησης για το Rebif® 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα (tiw)
Εβδομάδες 1-2	20%	8,8 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 3-4	50%	22 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 5+	100%	44 μικρογραμμάρια tiw

Πρώτο απομυελινωτικό συμβάν. Η δοσολογία για ασθενείς που έχουν υποστεί ένα πρώτο απομυελινωτικό συμβάν είναι 44 μικρογραμμάρια Rebif® χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση.
Υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας. Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebif® είναι 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμαρίων επίσης τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.
Παιδιατρικός πληθυσμός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη κοόρτης συγκέντρωσε δεδομένα ασφάλειας με το Rebif® από ιατρικά αρχεία σε παιδιά (n=52) και εφήβους (n=255). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά (ηλικίας 2 έως 11 ετών) και στους εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif® 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Rebif® σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Το Rebif® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.
Τρόπος χορήγησης για το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Το Rebif® χορηγείται με υποδόρια ένεση. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριππώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif®. Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Ο ιατρός πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή ποια συσκευή είναι η καταλληλότερη. Ασθενείς με μειωμένη όραση δεν πρέπει να χρησιμοποιούν το RebiSlide εκτός εάν κάποιο άτομο με καλή όραση μπορεί να παρέχει υποστήριξη.
Για τη χορήγηση, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και τα αντίστοιχα εγχειρίδια οδηγιών χρήσης (Οδηγίες χρήσης) που συνοδεύουν το RebiSmart και το RebiSlide. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριππώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif®. Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif® δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif® και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.
Τρόπος χορήγησης για το ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο. Το ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση Rebif® σε φυσίγγιο προορίζεται για πολλαπλές χρήσεις με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart ή με τη χειροκίνητη πένα έγχυσης RebiSlide μετά από επαρκή εκπαίδευση του ασθενούς ή/και του προσώπου που φροντίζει τον ασθενή. Ο ιατρός πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή ποια συσκευή είναι η καταλληλότερη. Ασθενείς με μειωμένη όραση δεν πρέπει να χρησιμοποιούν το RebiSlide εκτός εάν κάποιο άτομο με καλή όραση μπορεί να παρέχει υποστήριξη.
Για τη χορήγηση, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και τα αντίστοιχα εγχειρίδια οδηγιών χρήσης (Οδηγίες χρήσης) που συνοδεύουν το RebiSmart και το RebiSlide. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριππώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif®. Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif® δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif® και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριππώδους συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντονότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και η συχνότητα και η βαρύτητά τους μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας. Περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή συραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα. Αναφέρθηκε ότι προέκυψαν συμβάντα σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ότι ενδέχεται να προκύψουν συμβάντα μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη από την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Στα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται η θρομβοπενία, η νέα εμφάνιση υπέρτασης, ο πυρετός, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύγχυση και πάρεση) και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Στα εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη TMA συγκαταλέγεται μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης καθώς και σχιστοκύτταρα (κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων) σε επίχρισμα αίματος. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά της TMA, συνιστάται ο περαιτέρω έλεγχος των επιπέδων των αιμοπεταλίων στο αίμα, της LDH στον ορό, του επιχρίσματος αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής πλάσματος) και συνιστάται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Rebif®. Το Rebif® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενα ιδεασμού αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο ιδεασμός αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με Σκλήρυνση κατά πλάκας και σε σχέση με τη χρήση ιντερφερόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif® πρέπει να γίνονται συστάσεις να αναφέρουν αμέσως κάθε καταθλιπτικό σύμπτωμα και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας στον ιατρό που συνταγογράφησε το φάρμακο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rebif® και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Rebif® (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Το Rebif® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Οι ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Τα συμπτώματα του γριππώδους συνδρόμου που σχετίζονται με τη θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να αποδειχθούν αγχογόνα για τους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις. Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebif® (βλ. παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης οι ασθενείς θα πρέπει να: ● χρησιμοποιούν άσηπτη τεχνική ένεσης, ● εναλλάσσουν τα σημεία της ένεσης σε κάθε δόση. Η διαδικασία αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά ειδικά εάν έχουν συμβεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει ασυνέχεια του δέρματος, η οποία μπορεί να σχετίζεται με οίδημα ή παροχέτευση υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί το θεράποντα ιατρό πριν συνεχίσει τις ενέσεις Rebif®. Εάν ο ασθενής έχει πολλαπλές αλλοιώσεις, η χρήση του Rebif® θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου επέλθει επούλωση. Ασθενείς με μεμονωμένες αλλοιώσεις μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση εφόσον η νέκρωση δεν είναι πολύ εκτεταμένη. Σε κλινικές δοκιμές με Rebif®, υπήρχε συχνά ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμιναζών [ιδιαιτέρως της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα της ALT ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα της θεραπείας και αργότερα σε περιοδικά διαστήματα. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του Rebif® σε περίπτωση που η τιμή της ALT αυξηθεί πάνω από 5 φορές της ULN και στη συνέχεια να γίνεται σταδιακή αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των ενζύμων σταθεροποιηθούν στις φυσιολογικές τιμές. Η θεραπεία με το Rebif® πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου, με ενεργό ηπατική νόσο με κλινικά ευρήματα, με κατάχρηση αλκοόλ ή με αυξημένη τιμή ALT ορού (>2,5 φορές της ULN). Η θεραπεία με Rebif® πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ίκτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας. Το Rebif® όπως άλλες ιντερφερόνες βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης παρουσιάστηκε εντός των πρώτων έξι μηνών θεραπείας. Ο μηχανισμός για τη σπάνια συμπτωματική ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστός. Δεν έχουν προσδιορισθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης-βήτα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες, που συμπεριλαμβάνουν συρρικνωτική εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD), μεμβρανούπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN). Συμβάντα έχουν αναφερθεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να παρουσιαστούν μετά από αρκετά χρόνια από τη θεραπεία με ιντερφερόνη-βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρία και μειωμένη νεφρική λειτουργία, ιδίως σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο νεφρικής νόσου. Απαιτείται έγκαιρη θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με το Rebif.
Η χρήση ιντερφερονών συνδέεται με εργαστηριακές διαταραχές. Γι' αυτό, εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται ως έλεγχος ρουτίνας για την παρακολούθηση των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστώνται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και πλήρεις και διαφορικές μετρήσεις των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων σε τακτικά διαστήματα (1, 3 και 6 μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif® και στη συνέχεια περιοδικά επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων.
Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif® ενίοτε πρωτοεμφανίζουν διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς συστήνεται κατά την έναρξη και κάθε 6-12 μήνες της θεραπείας όταν αυτός είναι μη φυσιολογικός. Στην περίπτωση που αρχικά είναι φυσιολογικός δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος αλλά θα πρέπει να διενεργείται εφόσον εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή

μυελοκαταστολή. Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες θεραπείας με Rebif® 22 μικρογραμμάρια, περίπου το 24% των ασθενών αναπτύσσουν μόνιμα αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στην ιντερφερόνη βήτα-1α (Βήτα-2 μικροσφαιρίνη και νεοπτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως, η ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές και εργαστηριακές MRI (μαγνητική τομογραφία) μεταβλητές. Εάν ένας ασθενής έχει πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με Rebif® και παρουσιάζει εξουδετερωτικά αντισώματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να επανεκτιμήσει τη σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με Rebif®.
Η χρήση διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης των αντισωμάτων στον ορό καθώς και οι διαφορετικοί ορισμοί της ύπαρξης των αντισωμάτων περιορίζει την ικανότητα σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων. Υπάρχουν μόνο ελάχιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη περιπατητικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Το Rebif® δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση των 0,5 ml. Πρέπει να μην χορηγείται σε πρόωρα βρέφη ή νεογέννητα. Μπορεί να προκαλέσει τοξικές αντιδράσεις και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά ηλικίας μέχρι 3 ετών.

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

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

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με Rebif®, σχετίζεται με το γριπποδες σύνδρομο. Τα γριπποδη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο εμφανή κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνονται ως προς τη συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Περίπου 70% των ασθενών υπό θεραπεία με Rebif® αναμένεται να παρουσιάσουν το τυπικό γριπποδες σύνδρομο των ιντερφερονών εντός του πρώτου εξαμήνου μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή ή ερύθημα. Είναι επίσης συχνές οι ασυμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων.
Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα-1α είναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσεως. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Rebif® μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού.
Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι παρατιθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί από κλινικές μελέτες καθώς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά *(ένας αστερίσκος [*] υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης)*. Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Πολύ συχνές: Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία. Σπάνιες: Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα, βλ. ενότητα 4.4) , πανκυτταροπενία*
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. Όχι συχνές: Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συχνότερα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Σπάνιες: Αναφυλακτικές αντιδράσεις*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. Πολύ συχνές: Ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών. Συχνές: Μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών. Όχι συχνές: Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο*. Σπάνιες: Ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), αυτοάνοση ηπατίτιδα*
Ψυχιατρικές διαταραχές. Συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία. Σπάνιες: Απόπειρα αυτοκτονίας*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος. Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία. Όχι συχνές: Σπασμοί*. Συχνότητα μη γνωστή: Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραισθησία, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης*
Οφθαλμικές διαταραχές. Όχι συχνές: Αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, βαμβακόμορφα εξιδρώματα, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας)*
Αγγειακές διαταραχές. Όχι συχνές: Θρομβοεμβολικά επεισόδια*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος,του θώρακα και του μεσοθωράκιου. Όχι συχνές: Δύσπνοια*.
Διαταραχές του γαστρεντερικού. Συχνές: Διάρροια, έμετος, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία*. Όχι συχνές: Κνίδωση*. Σπάνιες: Οίδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολύμορφο ερύθημα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφου ερυθήματος*, σύνδρομο Stevens Johnson*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. Συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία. Σπάνιες: Επιαγόμενος από φάρμακα ερυθηματώδης λύκος*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Σπάνιες: Νεφρωσικό σύνδρομο*, σπειραματοσκλήρυνση* (βλ. παράγραφο 4.4)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. Πολύ συχνές: Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπποδη συμπτώματα
Συχνές: Άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός. Όχι συχνές: Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μόζα στο σημείο της ένεσης, απόσημα στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης*, αυξημένη εφίδρωση*. Σπάνιες: Κυτταρίτιδα στο σημείο της ένεσης*
Παιδιατρικός πληθυσμός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif® 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.
Επιδράσεις κατηγορίας. Η χορήγηση ιντερφερονών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανορεξίας, ζάλης, ανησυχίας, αρρυθμιών, αγγειοδιαστολής, αισθήματος παλμών, μηνορραγίας και μητρορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων.
Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χολαργός 155 62 Τηλέφωνο: 213 2040 000 Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: www.eof.gr

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

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

6.2 Ασυμβατότητες. Δεν εφαρμόζεται.

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

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη. Α.-Β. Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Ενός ml τύπου Ι γυάλινη σύριγγα με βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα που περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Το Rebif® 22 και 44 μικρογραμμάρια διατίθεται υπό μορφή μιας συσκευασίας 1, 3 ή 12 συριγγών.
Γ.-Δ. Ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο. Φυσίγγια (γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό) και περίβλημα σύσφιξης (αλουμίνιο και αλοβυτυλικό ελαστικό) που περιέχουν 1,5 ml ενεσίμου διαλύματος. Μέγεθος συσκευασίας 4 ή 12 φυσιγγίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

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

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

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

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ. Αύγουστος 2014.
Λεπτομερή 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 συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

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

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

IMM/59/10.14

Rebif®
(interferon beta-1a)
sc injection

Omnic Tocas®

tamsulosin

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

ADV1/OMN/09.2014

astellas
Leading Light for Life

Astellas Pharmaceuticals A.E.B.E, Θουκυδίδου 1, Αγ. Στέφανος Αττικής, Τηλ.: 210 81 89 900, Fax: 210 81 89 960

BETAFERON®

Use first, start strong, for benefits that last *

BAYER

L.GR.SM.06.2013.0114

BETAFERON® 250 μg
INTERFERON BETA-1b

Βιβλιογραφικές Αναφορές:

* Edan G, Kappos L, Moltalban X, et al:
Long term effect of early treatment with Betaferon beta 1 b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 8-year observational extension of the Phase 3 BENEFIT trial. Presented at: 5th Joint TRiennial Congress of the European and Americas Committees for the treatment and research in Multiple sclerosis; October 19-22,2011; Amsterdam, the Netherlands. Poster: p925.

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

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

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

BETAFERON® 250 μg

INTERFERON BETA-1b

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
Betaferon 250 μg/ml, κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ
Ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα-1b[1] 250 μg (8,0 εκατομ. IU) ανά ml, μετά την ανασύσταση.
Το Betaferon περιέχει 300 μg (9,6 εκατομ. IU) ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης βήτα-1b ανά φιαλίδιο.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.
Στείρα λευκή έως υπόλευκη κόνις.
4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις
Το Betaferon ενδείκνυται για τη θεραπεία

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
Η χορήγηση κυτοκινών σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μονοκλωνική γαμμαπάθεια έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση συνδρόμου συστηματικής τριχοειδικής διαφυγής, με συμπτώματα παρεμφερή της καταπληξίας (shock) και θανατηφόρο έκβαση.
Διαταραχές του γαστρεντερικού
Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε παγκρεατίτιδα με τη χρήση του Betaferon, συχνά συσχετιζόμενη με υπερτριγλυκεριδαιμία.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Το Betaferon πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ή παρούσες καταθλιπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε αυτούς με προηγηθέντα αυτοκτονικό ιδεασμό (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο αυτοκτονικός ιδεασμός εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, καθώς και σε συσχέτιση με τη χρήση ιντερφερονών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Betaferon πρέπει να συμβουλεύονται να αναφέρουν οποιαδήποτε συμπτώματα κατάθλιψης ή/και αυτοκτονικού ιδεασμού στο θεράποντα γιατρό τους αμέσως. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν κατάθλιψη πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Betaferon και να τους χορηγείται η κατάλληλη αγωγή. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο της διακοπής της αγωγής με Betaferon (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.8).
Το Betaferon πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων και σε εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα, ιδιαίτερα εάν η επιληψία δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά φάρμακα (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).
Αυτό το προϊόν περιέχει ανθρώπινη λευκωματίνη, και συνεπώς δυνητικά εμπεριέχει κίνδυνο μετάδοσης ιογενών νόσων. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μετάδοσης της νόσου Creutzfeld-Jacob (CJD).
Εργαστηριακός έλεγχος
Συνιστώνται τακτικοί έλεγχοι της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα, σε ασθενείς με ιστορικό δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς ή όπου ενδείκνυται κλινικά.
Εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται κανονικά για την παρακολούθηση ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, συνιστάται πλήρες αιμοδιάγραμμα και λευκοκυτταρικός τύπος, μέτρηση των αιμοπεταλίων και βιοχημικές αναλύσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. AST (SGOT), ALT (SGPT) και γ-GT), πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με το Betaferon, καθώς και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και στη συνέχεια περιοδικά, εφόσον δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα.
Σε ασθενείς με αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία (απόλυτη ή σε οποιονδήποτε συνδυασμό) πιθανώς να απαιτείται εντατικότερη παρακολούθηση με πλήρη αιμοδιαγράμματα, με λευκοκυτταρικό τύπο και μετρήσεις των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εκδήλωσης πυρετού ή λοίμωξης. Έχει αναφερθεί θρομβοπενία, με σημαντικές μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων.
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με ασθενείς που ελάμβαναν Betaferon παρατηρήθηκε πολύ συχνά ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού, που στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπια και παροδική. Όπως και με άλλες β-ιντερφερόνες, σοβαρή ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων ηπατικής ανεπάρκειας, σπάνια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Betaferon. Τα πιο σοβαρά συμβάματα εμφανίστηκαν συχνά σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε άλλα φάρμακα ή ουσίες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατοτοξικότητα ή λόγω συνυπαρχουσών παθήσεων (μεταστατική κακοήθης νόσος, σοβαρή λοίμωξη και σήψη, κατάχρηση οινοπνεύματος).
Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης. Εάν ο ασθενής εμφανίσει αυξημένες τιμές των τρανσαμινασών στον ορό, τότε θα πρέπει να τεθεί υπό στενή παρακολούθηση και διερεύνηση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της χορήγησης του Betaferon, εάν τα επίπεδα αυξάνονται σημαντικά ή εάν συσχετίζονται με κλινικά συμπτώματα όπως ίκτερος. Εάν δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ηπατικής βλάβης και αφού οι τιμές των ηπατικών ενζύμων επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα, τότε μπορεί να ληφθεί υπόψη η επαναχορήγηση του φαρμάκου με τη δέουσα παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας.
Νεφρωσικό Σύνδρομο
Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις Νεφρωσικού Συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της συμπτωτικής εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (FSGS), ελάχιστης μεταβολής ασθένεια (MCD), μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN) κατά τη διάρκεια θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να εμφανιστούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρία και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στους ασθενείς που είναι σε υψηλότερο κίνδυνο νεφρικής ασθένειας. Απαιτείται έγκαιρη θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Betaferon.
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Η χορήγηση ιντερφερόνης βήτα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό στενή παρακολούθηση.
Καρδιακές διαταραχές
Το Betaferon πρέπει επίσης να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο ή αρρυθμία, πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την επιδείνωση της καρδιακής τους κατάστασης, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας με Betaferon.
Ενώ το Betaferon δεν έχει γνωστή άμεση καρδιακή τοξικότητα, τα γριπτώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τις ιντερφερόνες βήτα μπορεί να έχουν στρεσσογόνο επίδραση σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο. Κατά τη διάρκεια της φαρμακοεπαγρύπνησης, αναφέρθηκε πολύ σπάνια επιδείνωση της καρδιακής κατάστασης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο, η οποία συσχετίστηκε προς στιγμήν με την έναρξη της θεραπείας με Betaferon.
Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας: Εάν παρουσιαστεί μυοκαρδιοπάθεια και υπάρξει υποψία συσχέτισης με τη χρήση του Betaferon, τότε η θεραπευτική αγωγή πρέπει να διακοπεί.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Είναι πιθανό να παρουσιαστούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (σπάνιες, αλλά σοβαρές οξείες αντιδράσεις όπως βρογχόσπασμος, αναφυλαξία και κνίδωση). Εάν οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Betaferon και να χορηγηθεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.
Ασθενείς που λαμβάνουν το Betaferon έχουν αναφέρει εμφάνιση νέκρωσης στο σημείο της ένεσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η νέκρωση μπορεί να επεκταθεί και να συμπεριλαμβάνει και την περιτονία μυών, καθώς και λίπος και μπορεί για το λόγο αυτό να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ουλών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί χειρουργικός καθαρισμός, σπανιότερα μεταμόσχευση του δέρματος και η επούλωση μπορεί να διαρκέσει έως και 6 μήνες.
Εάν ο ασθενής εμφανίσει λύση του δέρματος, η οποία μπορεί να συνοδεύεται απο οίδημα ή διαφυγή υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής πρέπει να συμβουλευθεί το γιατρό του πριν συνεχίσει τις ενέσεις με Betaferon.
Εάν ο ασθενής παρουσιάσει βλάβη σε περισσότερα σημεία, τότε η χορήγηση του Betaferon πρέπει να διακοπεί έως ότου επουλωθούν τα σημεία αυτά. Ασθενείς που εμφανίζουν νέκρωση σε μεμονωμένα σημεία μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με το Betaferon, με την προϋπόθεση ότι η νέκρωση δεν έχει επεκταθεί κατά πολύ, καθώς σε ορισμένους ασθενείς επουλώθηκαν τα σημεία αυτά ενώ συνέχιζαν τη θεραπευτική αγωγή με το Betaferon.
Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στα σημεία της ένεσης, θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε:

- να χρησιμοποιούν την άσηπτη τεχνική της ένεσης
- να εναλλάσσουν το σημείο της ένεσης σε κάθε δόση.

Η επίπτωση των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης μπορεί να μειωθεί με τη χρήση αυτόματου εγχυτή. Στη βασική μελέτη ασθενών με ένα και μόνο κλινικό συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης, χρησιμοποιήθηκε αυτόματος εγχυτής στην πλειοψηφία των ασθενών. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης καθώς και νεκρώσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά στη συγκεκριμένη μελέτη από ό,τι στις άλλες βασικές μελέτες.
Περιοδικά, ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται όσον αφορά τη διαδικασία χορήγησης με ένεση από τον ίδιο, ειδικά όταν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κάποια από τα σημεία χορήγησης.
Ανοσογονικότητα
Όπως με όλες τις πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, διενεργήθηκε συλλογή δειγμάτων ορού κάθε 3 μήνες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του Betaferon.
Σε διάφορες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, ένα ποσοστό μεταξύ 23% και 41% των ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση και δευτερογενή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση ανέπτυξαν εξουδετερωτική δραστηριότητα προς την ιντερφερόνη βήτα-1b στον ορό, η οποία επιβεβαιώθηκε με τουλάχιστον δύο διαδοχικές θετικές μετρήσεις τίτλων. Από τους ασθενείς αυτούς, σε ένα ποσοστό μεταξύ 43% και 55% παρατηρήθηκε μετατροπή σε σταθερά αρνητική για αντισώματα κατάσταση, (με βάση τα αποτελέσματα από δύο συνεχόμενες αρνητικές τιτλοποιήσεις) κατά τη διάρκεια της επακόλουθης περιόδου παρατήρησης της αντίστοιχης μελέτης.
Η ανάπτυξη εξουδετερωτικής δραστηριότητας σε αυτές τις μελέτες συνδέεται με

μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας μόνο σε σχέση με τη δραστηριότητα της υποτροπής. Ορισμένες αναλύσεις υποδηλώνουν ότι η επίδραση αυτή ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα τίτλων εξουδετερωτικής δραστηριότητας.
Στη μελέτη σε ασθενείς με ένα και μόνο κλινικό συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης, παρατηρήθηκε εξουδετερωτική δραστηριότητα μετρούμενη κάθε 6 μήνες τουλάχιστον μία φορά στο 32% (89) των ασθενών που έλαβαν αμέσως Betaferon. Από αυτούς, το 60% (53) επανήλθαν σε αρνητική κατάσταση με βάση την τελευταία διαθέσιμη αξιολόγηση εντός της περιόδου 5 ετών. Εντός αυτής της χρονικής περιόδου, η ανάπτυξη εξουδετερωτικής δραστηριότητας συσχετίστηκε με μια σημαντική αύξηση σε πρόσφατα ενεργές βλάβες και T2 βλάβη όγκου σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Ωστόσο, αυτό δεν δείχνει να σχετίζεται με τη μείωση στην κλινική αποτελεσματικότητα (λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο μέχρι την κλινικά βεβαία πολλαπλή σκλήρυνση (Clinically Definite Multiple Sclerosis - CDMS), το χρόνο μέχρι την επιβεβαιωμένη επιδείνωση στην κλίμακα EDSS και τη συχνότητα υποτροπών).
Δεν έχουν ακόμη συσχετιστεί νέες ανεπιθύμητες ενέργειες με την εμφάνιση εξουδετερωτικής δραστηριότητας.
Έχει αποδειχτεί *in vitro* ότι το Betaferon εμφανίζει διασταυρούμενη αντίδραση με την ενδογενή ιντερφερόνη βήτα. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί έρευνες *in vivo* και η κλινική σημασία του γεγονότος αυτού δεν έχει επιβεβαιωθεί.
Έχουν αναφερθεί μόνο σποραδικά και μη οδηγώντας σε συμπεράσματα δεδομένα από ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν εξουδετερωτική δραστηριότητα και οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με Betaferon.
Η απόφαση να συνεχιστεί ή να διακοπεί η θεραπεία πρέπει να βασίζεται μάλλον στο σύνολο των πλευρών της κατάστασης της νόσου του ασθενούς παρά στην κατάσταση της εξουδετερωτικής δραστηριότητας μόνο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Στην αρχή της αγωγής οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνηθισμένες, αλλά γενικά υποχωρούν με τη συνέχιση της αγωγής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώνονται πιο συχνά είναι το σύμπλεγμα γριππωδών συμπτωμάτων (πυρετός, φρίκια, αρθραλγία, κακουχία, εφίδρωση, κεφαλαλγία ή μυαλγία), τα οποία οφείλονται κυρίως στη φαρμακολογική δράση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρουσιάστηκαν συχνά μετά τη χορήγηση του Betaferon. Ερυθρότητα, οίδημα, αποχρωματισμός, φλεγμονή, πόνος, υπερευαισθησία, νέκρωση, καθώς και μη ειδικές αντιδράσεις συσχετίστηκαν σε σημαντικό βαθμό με τη θεραπεία με 250 μικρογραμμάρια (8,0 εκατομμύρια IU) Betaferon.
Γενικά, συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας με σκοπό την αύξηση της ανοχής στο Betaferon (βλέπε παράγραφο 4.2). Τα γριππώδη συμπτώματα μπορούν επίσης να μειωθούν με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η επίπτωση των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης μπορεί να μειωθεί με τη χρήση αυτόματου εγχυτή.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε αναφορές από κλινικές μελέτες *(Πίνακας 1, ανεπιθύμητες ενέργειες και μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές)* και από την φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την κυκλοφορία του Betaferon στην αγορά *(Πίνακας 2, οι συχνότητες – όπου είναι γνωστές – είναι βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από κλινικές δοκιμές (πολύ συχνές ≥ 1/10, συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10, όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100, σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000, πολύ σπάνιες < 1/10.000).*
Η πίαρα με το Betaferon σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση είναι περιορισμένη, και επομένως οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες σημειώνονται πολύ σπάνια μπορεί να μην έχουν ακόμα παρατηρηθεί:
Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες και μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές με συχνότητα ≥ 10% και τα αντίστοιχα ποσοστά με το εικονικό φάρμακο (placebo), σημαντικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες < 10% με βάση αναφορές από κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα **Ανεπιθύμητη ενέργεια και Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές**	**Ένα και μόνο συμβάν ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης (BENEFIT)** [#] **Betaferon 250 μg (Placebo) n=292 (n=176)**	**Δευτερογενής προϊούσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης (Ευρωπαϊκή μελέτη)** **Betaferon 250 μg (Placebo) n=360 (n=358)**	**Δευτερογενής προϊούσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης (Μελέτη Βορείου Αμερικής)** **Betaferon 250 μg (Placebo) n=317 (n=308)**	**Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης** **Betaferon 250 μg (Placebo) n=124 (n=123)**
Λοιμώξεις και παρασπώσεις				
Λοίμωξη	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Απόστημα	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (<1.500/mm³) [L]	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Μειωμένος απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (<1.500/mm³) [L] * °	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (<3.000/mm³) [L] * °	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Λεμφαδενοπάθεια	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
Μειωμένη γλυκόζη του αίματος (<55 mg/dL)	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Ψυχιατρικές διαταραχές				
Κατάθλιψη	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Άγχος	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Κεφαλαλγία [L]	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Ζάλη	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Αϋπνία	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Ημικρανία	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Παραισθησία	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Οφθαλμικές διαταραχές				
Επιπεφυκίτιδα	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Μη φυσιολογική όραση [L]	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				
Ωταλγία	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Καρδιακές διαταραχές				
Αίσθημα παλμών *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Αγγειακές διαταραχές				
Αγγειοδιαστολή	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Υπέρταση °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	18% (19%)	3% (2%)		
Παραρρινοκολπίτιδα	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Αυξημένος βήχας	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Δύσπνοια *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Διάρροια	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Δυσκοιλιότητα	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Ναυτία	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Έμετος [L]	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Κοιλιακός πόνος °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αυξημένη αλανίνη αμινοτρανσφεράση (SGPT> 5πλάσια της φυσιολογική τιμής) [L] * °	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (SGOT > 5πλάσια της φυσιολογικής τιμής) [L] * °	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Δερματική διαταραχή	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Εξάνθημα [L] °	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Υπερτονία°	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Μυαλγία * °	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)

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

Μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή
[L] Σημαντικά συσχετιζόμενη με αγωγή με Betaferon σε ασθενείς με πρώτο συμβάν ενδειεκτικό πολλαπλής σκλήρυνσης, $p < 0,05$
* Σημαντικά συσχετιζόμενη με αγωγή με Betaferon για RRMS, $p < 0,05$
° Σημαντικά συσχετιζόμενη με αγωγή με Betaferon για SPMS, $p < 0,05$
§ Η αντίδραση στο σημείο της ένεσης (διαφόρων ειδών) συμπεριλαμβάνει όλες τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, δηλ. τις ακόλουθες: αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, υπερευαισθησία στο σημείο της ένεσης, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, νέκρωση στο σημείο της ένεσης, πόνος στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, οίδημα στο σημείο της ένεσης, και ατροφία στο σημείο της ένεσης
& «Σύμπλεγμα γριπωδών συμπτωμάτων» υποδηλώνει γριπώδες σύνδρομο ή/και τον συνδυασμό τουλάχιστον δύο ανεπιθύμητων αντιδράσεων από τα: πυρετό, φρίκια, μυαλγία, κακουχία, εφίδρωση.
# Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρακολούθησης BENEFIT, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ κινδύνου του Betaferon.

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

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

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

[1] Οι συχνότητες είναι βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από κλινικές δοκιμές (πολύ συχνές ≥ 1/10, συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10, όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100, σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000, πολύ σπάνιες < 1/10.000).
[2] Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που προέκυψαν μόνο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.
Ελλάδα:
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

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

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

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

Στους ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση[1]

Το Aubagio είναι η νέα θεραπεία που προσφέρει

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

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

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

ΝΕΟ

14 Once-daily

AUBAGIO®
(teriflunomide) 14 mg tablets

Περιλαμβάνεται στη θετική λίστα συνταγογράφησης

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

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται σε παρακάτω σελίδες του εντύπου

Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα,
Τηλ.: 210-9001830/888, Fax 210-9944062
www.genzyme.com
©2013 Genzyme Corporation, a Sanofi company. All rights reserved. GR.TER.14.04.05

genzyme
A SANOFI COMPANY

Once-daily

AUBAGIO® (teriflunomide) 14 mg tablets

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους εργαλιαλίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριλουνομίδης. Εκτός με κόκκινο χρώμα: Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος ανοιχτού μπλε έως γαλάζιου, σχήματος πενταγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά «14») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για τον πληθυσμό στον οποίο η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η αγωγή πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση του AUBAGIO είναι 14 mg από στόμα ημερησίως. Ειδικοί πληθυσμοί: *Ηλικιωμένος πληθυσμός:* Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. *Νεφρική δυσλειτουργία:* Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3). *Ηπατική δυσλειτουργία:* Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της τεριφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως μικρότερα των 10 ετών για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το AUBAGIO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη σε συνδυασμό

ασφάλειας Συνολικά 2.267 ασθενείς εκτέθηκαν στην τεριφλουνομίδη (1155 σε τεριφλουνομίδη 7 mg και 1112 σε τεριφλουνομίδη 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045 και 1002 ασθενείς στις ομάδες τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία μελέτη σύγκρισης με άλλη δραστική ουσία (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με τεριφλουνομίδη) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ). Η τεριφλουνομίδη είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης. Το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθριτίδα η ψωριασική αρθριτίδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συντάγογραφείται τεριφλουνομίδη σε ασθενείς με ΠΣ. Η συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που λάμβαναν τεριφλουνομίδη μία φορά ημερησίως. Εντός αυτού του πληθυσμού ασφάλειας, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη ήταν οι εξής: διάρροια, αυξημένες τιμές ALT, ναυτία και αλωπεκία. Γενικά, η διάρροια, η ναυτία και η αλωπεκία ήταν ήπιας έως μέτριας μορφής, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥1/10)· συχνές (≥1/100 έως <1/10)· όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)· σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)· πολύ σπάνιες (<1/10.000)· μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις (βλ. παράγραφο 4.4)		Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτιδα, Στοματικός έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), Αναιμία,	Ήπιας μορφής θρομβοπενία (αιμοπετάλια <100 G/l)		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραισθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	Υπεραισθησία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου					Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Έμετος, Οδονταλγία			Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα, Ακμή			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολυουρία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Άλγος			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) (βλ. παράγραφο 4.4)	Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT) (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (βλ. παράγραφο 4.4), Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλων (βλ. παράγραφο 4.4), Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4)			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Μετα-τραυματικός πόνος		

*: Μόνο βάσει των δεδομένων για τη λεφλουνομίδη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων *Αλωπεκία* Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λέπτυνση των τριχών, μειωμένη πυκνότητα της τριχοφύΐας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υφής των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τεριφλουνομίδη 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες και υποχώρησαν στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τεριφλουνομίδη 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω αλωπεκίας ήταν 1,3% στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. *Επιδράσεις στο ήπαρ* Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες προέκυψαν τα εξής:

Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εισαγωγή - Πληθυσμός ασφάλειας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

	εικονικό φάρμακο (N=997)	Τεριφλουνομίδη 14 mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 ULN και TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τεριφλουνομίδη απ' ότι στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της αγωγής. Ο χρόνος υποχώρησης κυμάνθηκε από μήνες έως και χρόνια. *Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες τεκμηριώθηκαν τα εξής: - η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο· - η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο· - η διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν >90 mmHg στο 21,4% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. *Λοιμώξεις* Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές εικοιλιακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. *Αιματολογικές επιδράσεις* Μια μέση μείωση που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετεροφίλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το AUBAGIO, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της αγωγής, αλλά σε μειωμένα επίπεδα (μικρότερη από 15% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (<10%) ήταν λιγότερο εκδηλη. *Περιφερική νευροπάθεια* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρου, ήταν 1,4% (13 από τους 1002 ασθενείς) στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 997) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 8 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια και 5 από την ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 5 από αυτούς τους ασθενείς. *Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)* Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τεριφλουνομίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα,
Τηλ.: + 30 21 32040380 / 337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων Πυρήνας δισκίου • λακτόζη μονοϋδρική • άμυλο αραβοσίτου • κυτταρίνη μικροκρυσταλλική • άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (τύπου Α) • υδροξυπροπυλοκυτταρίνη • μαγνήσιο στεατικό Επικάλυψη δισκίου • υπρομελλόζη • τιτανίου διοξείδιο (E171) • τάλκης• πολυαιθυλενογλυκόλη 8000 • λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

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

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

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

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013

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

GR.TER.14.12.06

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

Αλλάζοντας την εικόνα της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Ενεργή νόσος ή... Ενεργή ζωή;

- Σημαντική μείωση των υποτροπών έναντι της IFNB-1a SC*[2,3,4]
- Σημαντική μείωση στην προϋπάρχουσα αναπηρία έναντι της IFNB-1a SC σε 2 εγκριτικές μελέτες[1,2,4]

GR.ALE.14.09.01

Περιλαμβάνεται στη θετική λίστα συνταγογράφησης

genzyme
A SANOFI COMPANY

LEMTRADA®
alemtuzumab 12mg IV

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

*Ιντερφερόνη Β-1α υποδόρια χορηγούμενη
1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος; 2. Coles AJ et al. N Engl J Med 2008;359:1786-801; 3. Cohen JA et al. Lancet 2012;380:1819-28; 4. Coles AJ et al. Lancet 2012;380:1829-39;
Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου.

LEMTRADA®
alemtuzumab 12mg

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ LEMTRADA 12 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμτουζουμάμης σε 1,2 ml (10 mg/ml). Η αλεμτουζουμάμη είναι ένα ανοσοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε ανώριμα καλλιέργειες, κυττάρων θηλαστικού (Ωοθήκης Κινεζικού Κρικητού) μέσα σε θρεπτικό υλικό. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα). Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα με pH 7,0 - 7,4. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το LEMTRADA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η αγωγή με LEMTRADA πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από νευρολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΠΣ. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι οι ειδικευμένοι ιατροί και ο εξοπλισμός που απαιτούνται για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα των αυτοάνοσων παθήσεων και λοιμώξεων. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή/και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA Πρέπει να δίνεται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του LEMTRADA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης). Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση του LEMTRADA είναι 12 mg/ημέρα. χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε 2 συνεδρίες.
• Πρώτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα για 5 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 60 mg) • Δεύτερη συνεδρία: 12 mg/ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg). χορηγούμενα 12 μήνες μετά την πρώτη συνεδρία.
Δόσεις που έχουν παραλειφθεί δεν θα πρέπει να χορηγούνται την ίδια ημέρα με άλλη προγραμματισμένη δόση. *Παρακολούθηση ασθενών* Η θεραπεία συνιστάται ως 2 συνεδρίες (βλ. δοσολογία) με παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών από την έναρξη της αγωγής μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). *Προθεραπεία* Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προθεραπεία με κορτικοστεροειδή αμέσως πριν από τη χορήγηση του LEMTRADA σε καθεμία από τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης για τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας με LEMTRADA. Επιπλέον, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικής λήψης αντιισταμινικών και/ή αντιπυρετικών πριν τη χορήγηση του LEMTRADA. Πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς από του στόματος προφυλακτική αγωγή κατά της λοίμωξης από έρπητα η οποία να ξεκινά από την πρώτη ημέρα κάθε συνεδρίας και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. επίσης την ενότητα «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4.4). Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σε ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή άλλη ισοδύναμη αγωγή. *Ηλικιωμένοι* Οι κλινικές μελέτες δεν περιέλαβαν ασθενείς άνω των 55 ετών. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν ο πλήθησμός αυτός ανταποκρίνεται διαφορετικά απ' ότι οι νεότεροι ασθενείς. *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία* Το LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε παιδιά με ΠΣ ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αλεμτουζουμάμης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης Το LEMTRADA πρέπει να αραιωθεί πριν την έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 4 ωρών. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Το LEMTRADA δεν ενδείκνυται για ασθενείς με μη ενεργό νόσο ή για εκείνους που είναι σταθεροποιημένοι με την τρέχουσα θεραπεία. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς. Πριν την αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και τα οφέλη, καθώς και για την ανάγκη δέσμευσης του σε παρακολούθηση για 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του LEMTRADA. Αυτοανοσία Η αγωγή ενδέχεται να οδηγήσει στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων και να συζήτεί τον κίνδυνο αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP), οι θυρεοειδικές διαταραχές η. σπανία, κάποιες νεφροπάθειες (π.χ., νόσος κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες αυτοάνοσες παθήσεις εκτός της ΠΣ, παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει επιδείνωση των προϋπάρχουσων αυτοάνοσων παθήσεων μετά τη θεραπεία με αλεμτουζουμάμη. *Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP)* Σοβαρά συμβάματα ITP έχουν παρατηρηθεί στο 1% περίπου των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ΠΣ, ένας ασθενής ανέπτυξε ITP που παρέμεινε αδιέγνωστη πριν την εφαρμογή των απαιτήσεων για μηνιαία αιματολογική παρακολούθηση και απεβίωσε από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η εκδήλωση της ITP παρατηρήθηκε κατά κανόνα μεταξύ 14 και 36 μηνών μετά από την πρώτη έκθεση. Τα συμπτώματα της ITP μπορούν να περιλαμβάνουν (χωρίς να περιορίζονται σε) εύκολη δημιουργία μώλωπα, πετέχειες, αυτόματη βλεννογονοδερματική αιμορραγία (π.χ. επίσταξη, αιμόπτυση) και εμμηνόρροια εντονότερη από το κανονικό ή ακανόνιστη. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη νόσου anti-GBM (βλ. παρακάτω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θυμίστε στον ασθενή ότι θα πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι και 48 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτή τη χρονική περίοδο, εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται βάσει των κλινικών ενδείξεων. Σε ασθενείς με ITP Εάν υπάρχουν υποψίες για ITP, πρέπει να γίνεται αμέσως γενική εξέταση αίματος.Εάν επιβεβαιωθεί η εκδήλωση ITP, θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την άμεση παραπομπή σε ειδικό ιατρό. Στοιχεία από κλινικές δοκιμές στην ΠΣ έχουν δείξει ότι η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις αιματολογικής παρακολούθησης και η εκπαίδευση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της ITP έχουν οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ITP, με τη περισσότερα περιστατικά να ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επαναλήψη της αγωγής με LEMTRADA μετά από την εκδήλωση ITP είναι άγνωστος. *Νεφροπάθειες* Νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM), παρατηρήθηκαν στο 0,3% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και γενικά εκδηλώθηκαν εντός 39 μηνών μετά από την τελευταία χορήγηση του LEMTRADA. Στις κλινικές δοκιμές υπήρξαν 2 περιπτώσεις νόσου anti-GBM. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, αναγνωρίστηκαν έγκαιρα μέσω κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και οδήγησαν σε θετική έκβαση μετά από θεραπευτική αγωγή. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροπάθειας ενδέχεται να περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων κρεατινής στον ορό, αιματουρία ή/και πρωτεϊνουρία. Αν και δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές, κυμαϊλική αιμορραγία που εκδηλώνεται ως αιμοπτυσία ενδέχεται να εμφανιστεί με τη νόσο anti-GBM. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη ITP (βλ. παραπάνω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που ενδέχεται να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Η νόσος anti-GBM ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια που χρήζει αιμοκάθαρσης ή/και μεταμόσχευσης αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα, ενώ μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή αν δεν αντιμετωπιστεί καθόλου. Πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων κρεατινής στον ορό πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Πρέπει να γίνεται ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση πριν την έναρξη και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Η παρατήρηση κλινικώς σημαντικών αλλαγών σε σχέση με τις τιμές αναφοράς στα επίπεδα κρεατινής ορού, η ανεξήγητη αιματουρία ή/και η πρωτεϊνουρία πρέπει να οδήγουν σε περαιτέρω αξιολόγηση για νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης παραπομπής σε ειδικό ιατρό. Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των νεφροπαθειών ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο δυσμενούς εκβάσης. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επαναλήψη της θεραπείας με LEMTRADA μετά από εκδήλωση νεφροπαθειών είναι άγνωστος. *Θυρεοειδικές διαταραχές* Υπολογίζεται ότι αυτοάνοσες θυρεοειδικές διαταραχές παρατηρήθηκαν στο 36% των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, σε διάστημα 48 μηνών μετά από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA. Η επίπτωση συμβμάτων από τον θυρεοειδή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό θυρεοειδικών διαταραχών τόσο στην ομάδα αγωγής με LEMTRADA όσο και στην ομάδα αγωγής με ιντερφερόνη β-1a (IFNB 1a). Σε ασθενείς με εξελισσόμενες θυρεοειδικές διαταραχές, το LEMTRADA πρέπει να χορηγείται εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους. Οι αυτοάνοσες θυρεοειδικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό. Τα περισσότερα συμβμάτα ήταν ηπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Πριν από την έγκριση, σοβαρά συμβμάτα εκδηλώθηκαν σε <1% των ασθενών, ενώ μόνον η νόσος Basedow (γνωστή και ως νόσος του Graves), ο υπερθυρεοειδισμός και ο υποθυρεοειδισμός εκδηλώθηκαν σε περισσότερους από ένεν ασθενείς. Τα περισσότερα συμβμάτα από τον θυρεοειδή αντιμετωπίστηκαν με συμβατική ιατρική θεραπεία, ωστόσο, κάποιοι ασθενείς χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς που ανέπτυξαν συμβμάτα από τον θυρεοειδή, επιτράπηκε να λάβουν ξανά θεραπεία με LEMTRADA. Αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη, οι ασθενείς που έλαβαν ξανά θεραπεία. γενικά, δεν εκδήλωσαν επιδείνωση της σοβαρότητας των θυρεοειδικών διαταραχών. Η περαιτέρω θεραπεία με LEMTRADA θα πρέπει να εξετάζεται, ανά περίπτωση, αφού ληφθεί υπόψη η κλινική κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς. Θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς, όπως μέτρηση των επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, πριν από την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν θυρεοειδικής δυσλειτουργίας. Η νόσος του θυρεοειδή συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για γυναίκες, οι οποίες είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). Σε κλινικές δοκιμές, η κατάσταση των αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) του ασθενούς πριν από την αγωγή, δεν ήταν ενδεικτική εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας σχετιζόμενης με τον θυρεοειδή. Οι μισοί ασθενείς που εξετάστηκαν και βρέθηκαν θετικοί πριν τη θεραπεία και το ένα τέταρτο των ασθενών που εξετάστηκαν και βρέθηκαν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO εκδηλώσαν σύμβαμα από τον θυρεοειδή. Η συντριπτική πλειοψηφία (περίπου 80%) των ασθενών που εκδηλώσαν σύμβαμα από τον θυρεοειδή μετά την αγωγή ήταν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO. Συνεπώς, ανεξάρτητα από την κατάσταση των αντισωμάτων anti-TPO πριν από την αγωγή, οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητη ενέργεια από τον θυρεοειδή και πρέπει να κάνουν περιοδικά όλες τις εξετάσεις, όπως περιγράφεται παραπάνω. *Κνταροπενίες* Πιθανολογούμενες αυτοάνοσες κυτταροπενίες, όπως ουδετεροπενία. αιμολυτική αναιμία και πανκυτταροπενία, δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Τα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος (βλ. παραπάνω στην ενότητα περί ITP) πρέπει να χρησιμοποιούνται για να παρακολουθούνται οι ασθενείς για κυτταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία κυτταροπενίας, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την παραπομπή σε ειδικό ιατρό. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ΑΣΕ) Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (ΑΣΕ) ορίστηκε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την έγχυση του LEMTRADA. Οι περισσότερες από αυτές ενδέχεται να οφείλονταν στην έκλυση κυτταροκινών κατά την έγχυση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, εκδήλωσαν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ΑΣΕ κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg, στις οποίες συχνά περιλαμβάνονταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρεξία, ναυτία, κνίδωση, κνησμός, αϋπνία, ρίγη, έξαψη, κόπωση, δύσπνοια, δυσγευσία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, δυσπεψία, ζάλη και άλγος. Σοβαρές αντιδράσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλάμβαναν περιπτώσεις πυρεξίας, κνίδωσης, κολπικής μαρμαρυγής, ναυτίας, θωρακικής δυσφορίας και υπότασης. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναφυλαξίας ενδέχεται να μοιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι: πιο σοβαρές η ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφυλαξία, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με βάρβιτα, πρακαιβάνιο ή επιδράσεις από τις κατάλληλες ουσίες η έγχυση να είναι ηπιότερες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντιισταμινικά ή/και αντιπυρετικά πριν από τουλάχιστον μία έγχυση LEMTRADA. ΑΣΕ ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί ΑΣΕ, θα πρέπει να παροχεχεθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλώς ανεκτή, η διάκριπτα της μπορεί να παραταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγχυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφυλαξία η οι σοβαρές αντιδράσεις που επεβλαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφυλαξίας η σοβαρών αντιδράσεων. Λοιμώξεις Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια ιντερφερόνη β-1α [IFNB 1a] υποδείγματος (44 μg 3 φορές εβδομαδιαίως) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ηπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν που συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA απ' ότι στους ασθενείς υπό IFNB 1a περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κολπίτιδα, στοματικό έρπητα, γρίπη και βρογχίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA συχνότερα από τις 1% των ασθενών που έλαβαν IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: σκωληκοειδίτιδα, γαστροεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή. Σοβαρες λοιμώξεις από ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς ανεμοβλογιάς και της επανενεργοποίησης του ιού ανεμοβλογιας-ζωστήρα, εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg (0,3%) στις κλινικές δοκιμές συγκριτικά με την IFNB-1a (0%). Έχει αναφερθεί τραχηλική λοίμωξη από τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg (2%). Συνιστάται ετήσιος παραγυναικολογικός έλεγχος για τον HPV στις θηλυκές ασθενείς. Έχει αναφερθεί φυματίωση στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA και IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα φυματίωση αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδημικές της νόσου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («λανθάνουσα») λοίμωξη φυματίωσης, όπως ορίζουν οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες. Επιπλέν μυκητιασικές λοιμώξεις, ιδίως καντινίτιασο του στόματος και κολπική καντινίτιαση, εκδηλώθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12%) απ' ότι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IFNB-1a (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο να καθυστερήσουν την έναρξη της χορήγησης LEMTRADA σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη μέχρι να ελεγχθεί πλήρως η λοίμωξη. Η προφυλακτική αγωγή με κάποιον από του στόματος παράνυστα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της αγωγής με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνεδρία. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δυο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα με ή μετά από αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδεχόμενες συνδυαστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκατασταλής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνιας λοίμωξης αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσυμπτωματικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, ενώ απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HB/ή/και του HCV, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανενεργοποίηση του ιού ως συνέπεια της προϋπάρχουσας κατάστασής τους. Κακοήθεια Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προϋπάρχουσα η/και εξελισσόμενη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο η αλεμτουζουμάμη φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θυρεοειδικών κακοηθειων, αφού η θυρεοειδική αυτοανοσία ενδέχεται να αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για κακοήθειες του θυρεοειδούς. Αντισύλληψη Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και δυνητική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Γυναίκες σε αναπραγωγικη ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.6). Εμβολία Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν ολοκληρώσει τις κατά τόπους υποχρεωσεις ανοσοποίησης τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσολογικής απάντησης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετα την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζωντες ιους μετά από μια συνεδρία με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνεπώς αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνεδρία LEMTRADA. *Εξετάσεις αντισωμάτων / εμβολιασμός κατά του ιού ανεμοβλογιας-ζωστήρα* Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί τη ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μια συνεδρία με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς τεκμηριωμένο έναν του ιού ανεμοβλογιας-ζωστήρα (VZV) πρέπει να εξετάστούν για την παρουσία αντισωμάτων κατά του VZV. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού των αρνητικών για αντισώματα ασθενών έναντι του VZV πριν την έναρξη αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να φθάσει στην πλήρη δραστικότητά του ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβάλετε την αγωγή με LEMTRADA για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συνιστώμενες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών Εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε περιοδικό διαστήματα επί 48 μήνες μετά από την τελευταία συνεδρία με LEMTRADA προκειμένου να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πρώιμα σημεία αυτόανοσης νόσου: • Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Επίπεδα κρεατινής στον ορό (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας. όπως επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια) Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες ή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις Πληροφορίες από τη χρήση της αλεμτουζουμάμης πριν την άδεια κυκλοφορίας του LEMTRADA στην αγορά πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν πριν από την έγκριση του LEMTRADA, κατά τη χρηση της αλεμτουζουμάμης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας Β κυττάρων (Β-ΧΛΛ), καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες (π.χ. 30 mg) από αυτές που συνιστώνται για την αγωγή της ΠΣ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητάς τους ή η τεκμηρίωση της αιτιολογικής σχέσης τους με την έκθεση στην αλεμτουζουμάμη. *Αυτοάνοση νόσος* Τα αυτοάνοσα συμβάματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη περιλαμβανον ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία (συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού), επίκτητη αιμορροφιλία, νόσο anti-GBM και νόσο του θυρεοειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτοάνοσα φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της

αυτόανοσης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτοάνοσης θρομβοπενίας, της απλαστικής αναιμίας, του συνδρόμου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευροπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ από αγωγή με αλεμτουζουμάμπη. Ένα θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν γονολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσχειώματος-έναντι-ξενιστή, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμπη. *Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση* Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχόσπασμο, υποξία, συγκοπή, πνευμονικές διηθήσεις, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμπη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχουν αναφερθεί επίσης σοβαρή αναφυλαξία και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος. *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις* Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ιογενείς, βακτηριακές, προτοζωϊκές και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που οφείλονται σε επανενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμπη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί προϊόντα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με Β-ΧΛΛ με ή χωρίς αγωγή με αλεμτουζουμάμπη. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με Β-ΧΛΛ που έλαβαν αλεμτουζουμάμπη δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος* Σοβαρής μορφής αιμορραγικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. *Καρδιακές διαταραχές* Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμπη που είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με δυνητικώς καρδιοτοξικούς παράγοντες. *Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr* Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με το LEMTRADA χρησιμοποιώντας τη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΣ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπιστεί με β-ντεφερόνη και οξική γλατιραμέρη χρειάστηκε να διακόψουν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω μιας συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη συνεδρία. Εγκυμοσύνη Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LEMTRADA στις έγκυες γυναίκες. Το LEMTRADA θα πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντιακό φραγμό η αλεμτουζουμάμπη ενδέχεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντιακό φραγμό και συνεπώς να αποτελέσει δυνητικά κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμπη μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η νόσος του θυρεοειδή (βλ. παράγραφο 4.4 *Θυρεοειδικές διαταραχές*) συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για τις γυναίκες που είναι έγκυες. Εάν ο υποθυρεοειδισμός δεν αντιμετωπιστεί κατά την κύηση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής και επιπτώσεων στο έμβρυο, όπως διανοητική καθυστέρηση και νανισμό. Στις μητέρες με νόσο του Graves, τα μητρικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μπορούν να μεταβιβαστούν στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και μπορούν να προκαλέσουν παροδική νεογνική νόσο του Graves. Θηλασμός Η αλεμτουζουμάμπη ανιχνεύθηκε στο γάλα και στα νεογνά θηλυκών ποντικών που γαλουχούσαν. Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλαζόν βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια κάθε θεραπευτικής συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Ωοτόσο, τα ωφέλη από την ανοσία που προσδίεται μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να υπερισχύουν των κινδύνων από την δυνητική έκθεση του θηλαζόντος βρέφους στην αλεμτουζουμάμπη. Γονιμότητα Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα κλινικής ασφάλειας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στη γονιμότητα. Σε μια υπο-μελέτη με 13 άνδρες ασθενείς που έλαβαν αλεμτουζουμάμπη (είτε 12 mg είτε 24 mg), δεν παρατηρήθηκε απτεμρία, αζωοσπερμία, σταθερά μειούμενος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητικότητας ή αύξηση στις μορφολογικές αναμαλίες των σπερματοζωαρίων. Είναι γνωστό ότι η CD52 απαντάται στους αναπαραγωγικούς ιστούς του ανθρώπου και των τρωκτικών. Τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ανθρωποποιημένων ποντικών (βλ. παράγραφο 5.3), ωστόσο μια δυνητική επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα κατά την περίοδο της έκθεσης είναι άγνωστη με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις του LEMTRADA στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι περισσότεροι ασθενείς εκδηλώνουν ΑΣΕ οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιες από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (ΑΣΕ) (π.χ. ζάλη) ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές και απαιτείται προσοχή μέχρι να υποχωρήσουν. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Συνολικά 1.188 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ (RRMS) που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12 mg ή 24 mg) αποτέλεσαν τον πλήθυσμό ασφάλειας σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση της ασφάλειας επί 2.363 έτη-ασθενών και ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 24 μηνών. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αυτοανοσία (ITP, θυρεοειδικές διαταραχές, νεφροπάθειες, κατωπονείες), οι ΑΣΕ και οι λοιμώξεις. Αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το LEMTRADA (σε ≥20% των ασθενών) είναι το εξάνθημα, η κεφαλαλγία, η πυρεξία και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας για διάστημα μέχρι 24 μηνών από ασθενείς με RRMS που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την είσοδο στη μελέτη και επί 3 διαδοχικές ημέρες κατά τον 12ο Μήνα της Μελέτης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν σε ≥0,5% των ασθενών παρατίθενται κατά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και κατά Προτιμώμενο Όρο (ΠΟ) του Ιατρικού Λεξικού για Κανονιστικές Δραστηριότητες (MedDRA). Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥ 1/10)· συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)· όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). Σε κάθε ομάδα συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. **Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη 1, 2 και 3 που παρατηρήθηκαν σε ≥0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, στοματικός έρπης, καντινιάσιση στόματος, αιδοιοκολπική καντινιάσιση, γρίππη, λοίμωξη του ωτός	Οδοντική λοίμωξη, έρπης των γεννητικών οργάνων, ονυχομυκητίαση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφαδενοπάθεια	Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αμισοφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυττοροκινών	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Νόσος του Βασεδοw, υπερθυρεοειδισμός, αυτόανοση θυρεοειδίτιδα, υποθυρεοειδισμός, βρογχοκήλη, εξέταση για αντιθυρεοειδικά αντισώματα θετική	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία*, άγχος	Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υποτροπή της ΠΣ, ζάλη*, υπαισθησία, παραισθησία, τρόμος, δυσγευσία*	Διαταραχή αισθητικότητας, υπεραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές		Όραση θαμπή	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία*, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Υπόταση*, υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλαρραγία, δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*	Γενικευμένο εξάνθημα*, ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρωσία, ακμή	Φλύκταινα, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφαλγία, άλγος άκρου, μυϊκοί σπασμοί, αυχενάλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση	Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας), αμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*	Θωρακική δυσφορία*, ρίγη*, άλγος*, οίδημα περιφερικό, εξασθένεση, γριπποίδης συνδρομή, κακουχία, άλγος της θέσης έγχυσης	
Παρακλινικές εξετάσεις			Σωματικό βάρος μειωμένο
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπας	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Οι όροι που επισημαίνονται με αστερίσκο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ΑΣΕ περιλαμβάνουν επίσης την κολπική μαραμυρή και την αναφυλαξία, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβάματα (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ.: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr **4.9 Υπερδοσολογία** Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δύο ασθενείς με ΠΣ έλαβαν τυχαία μέχρι 60 mg LEMTRADA (δηλαδή τη συνολική δόση για την πρώτη συνεδρία) με μία έγχυση και εκδηλώσαν σοβαρές αντιδράσεις (κεφαλαλγία, εξάνθημα και είτε υπόταση είτε φλεβοκομβική ταχυκαρδία). Δόσεις LEMTRADA μεγαλύτερες από αυτές που δοκιμάστηκαν στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να αυξήσουν την ένταση ή/και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση ή τις ανοσολογικές επιδράσεις του. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της αλεμτουζουμάμπης. Η αγωγή αποτελείται από διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA αξιολογήθηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες εγχύσεις είτε 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 5 διαδοχικές ημέρες, ακολουθούμενες από 3 διαδοχικές ημέρες στους 12 μήνες μετά την αρχική συνεδρία. Οι συγκεντρώσεις στον ορό αυξάνονταν με κάθε επόμενη χορήγηση μιας συνεδρίας, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Η χορήγηση 12 mg/ημέρα απέδωσε μέση Cmax 3014 ng/ml την Ημέρα 5 της πρώτης συνεδρίας και 2276 ng/ml την Ημέρα 3 της δεύτερης συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ή ήταν περίπου 4-5 ημέρες και ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των συνεδριών, καταλήγοντας σε χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Η αλεμτουζουμάμπη είναι πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη οδός μεταβολισμού είναι η αποικοδόμησή σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα από ευρέως διεσπαρμένα πρωτεολυτικά ένζυμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλασσικές μελέτες βιομετασχηματισμού. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της φυλής και του φύλου στη φαρμακοκινητική του LEMTRADA. Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Καρκινογένεση και μετάλλαξιγένεση Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση του καρκινογόνου ή μεταλλαξιογόνου δυναμικού της αλεμτουζουμάμπης. Γονιμότητα και αναπαραγωγή Η αγωγή με ενδοφλέβια αλεμτουζουμάμπη σε δόσεις μέχρι 10 mg/κg/ημέρα, χορηγούμενες επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC 7,1 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών διαγονιδιακών ποντικών με ανθρώπινο CD52. Ο αριθμός των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων ήταν σημαντικά μειωμένος (<10%) σε σχέση με τους μάρτυρες και το ποσοστό ανώμαλων σπερματοζωαρίων (με απόσπαση ή απουσία κεφαλής) ήταν σημαντικά αυξημένο (μέχρι 3%). Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και συνεπώς δεν θεωρήθηκαν δυσμενείς. Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλεμτουζουμάμπη μέχρι 10 mg/κg/ημέρα (AUC 4,7 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) επί 5 διαδοχικές ημέρες πριν τη συνύπαρξη με αρσενικούς ποντικούς άγριου τύπου, ο μέσος αριθμός ωχρών σωματίων και των σπερμίων εμφύτευσης ανά ποντικό ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με τους μάρτυρες που έλαβαν φορέα, οι κυοφορούντες ποντικοί που έλαβαν 10 mg/κg/ημέρα παρουσίασαν μειωμένη αύξηση βάρους κατά την κύηση. Μια μελέτη αναπαραγωγής τοξικότητας σε κυοφορούντες ποντικούς που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλεμτουζουμάμπης μέχρι τα 10 mg/κg/ημέρα (AUC 2,4 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα) επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την κύηση είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση στον αριθμό των μητέρων των οποίων όλα τα έμβρυα νεκρώθηκαν ή απορροφήθηκαν, με παράλληλη μείωση στον αριθμό των μητέρων με βιώσιμα έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσπλασία ή παραλλαγή των εξωτερικών δομών, των μαλακών μορίων ή του σκελετού σε δόσεις μέχρι τα 10 mg/κg/ημέρα. Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και πιθανή φαρμακολογική δράση της αλεμτουζουμάμπης παρατηρήθηκαν σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Σε μελέτες σε ποντικούς παρατηρήθηκαν μεταβολές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε νεογνά που εκτέθηκαν στην αλεμτουζουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης, σε δόσεις 3 mg/κg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC ίση με 0,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα). Η γνωστική, η σωματική και η σεξουαλική ανάπτυξη των νεογνών που εκτέθηκαν κατά τη γαλουχία σε δόσεις αλεμτουζουμάμπης μέχρι 10 mg/κg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** • Δινάτριο φωσφορικό, διυδρικό (E339) • Διθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό • Κάλιο χλωριούχο (E508) • Κάλιο φωσφορικό διοξέινο (E340) • Πολυσορβικό 80 (E433) • Νάτριο χλωριούχο • Ύδωρ για ενέσιμα **6.2 Ασυμβατότητες** Ελλείψει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής** Πυκνό διάλυμα 3 χρόνια Αραιωμένο διάλυμα Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°C – 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται αυτό το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C - 8°C, υπό προστασία από το φως. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Πυκνό διάλυμα Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαυγές υάλινο φιαλίδιο των 2 ml, με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βουτυλίου και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πώμα (flip-off).Μέγεθος συσκευασίας: κουτί με 1 φιαλίδιο. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσία σωματιδιακού υλικού ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρροφήστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σύριγγα, εφαρμόζοντας άσηπτη τεχνική. Εγχύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διαλύματος γλυκόζης (5%) για έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλους διαλύτες. Ο σάκος θα πρέπει κατόπιν να αναταραχεί μαλακά για να αναμιχθεί το διάλυμα. Το LEMTRADA δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και συνεπώς απαιτείται προσοχή για να διασφαλιστεί η ασηψία του παρασκευασμένου διαλύματος. Συνιστάται το αραιωμένο προϊόν να χορηγείται αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
EU/1/13/869/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
12/2013

Λιανική τιμή 7.699,62€

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

GR.ALE.15.02.05

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** TYSABRI 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγκρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυός μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. Όταν αραιώνεται, το διάλυμα προς έγχυση περιέχει περίπου 2,6 mg/ml natalizumab. Το TYSABRI περιέχει 2,3 mmol (ή 52 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol [illegible] χρησι-
διαλύματος π[illegible] πραγ-
ΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θ[illegible] εξαιτί-
νόσου σε υψη[illegible]BRI, θα
λουθες ομάδε[illegible] ληφθεί
νόσο παρά τη[illegible]ια ενη-
προσδιοριστο[illegible]
τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας) βήτα-ιντερφερόνης ή οξικής γλατιραμέρης. Οι ασθενείς θα πρέπει να είχαν τουλάχιστον 1 υποτροπή εντός του προηγούμενου έτους και ενώ ήταν υπό θεραπεία, και οι οποίοι παρουσιάζουν τουλάχιστον 9 υπέρπυκνες βλάβες T2 στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI) ή τουλάχιστον 1 Gd προσλαμβάνουσα βλάβη. Ένας «μη ανταποκρινόμενος ασθενής» μπορεί επίσης να προσδιοριστεί ως ασθενής με σταθερή ή αυξημένη συχνότητα υποτροπών ή με συνεχιζόμενες σοβαρές υποτροπές, σε σύγκριση με το προηγούμενο έτος. ή • Ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος και με 1 ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας με TYSABRI θα πρέπει να γίνεται από διδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, σε κέντρα με έγκαιρη 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 TYSABRI (βλ. επίσης το φύλλο οδηγών χρήσης). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους του TYSABRI, ιδιαιτέρως για τον αυξημένο κίνδυνο της Προϊούσας 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 πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Οι ασθενείς μπορούν να περάσουν κατευθείαν από τη βήτα ιντερφερόνη ή την οξική γλατιραμέρη στο natalizumab αρκεί να μην υπάρχουν σημεία σχετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία. Αν υπάρχουν σημεία ανωμαλιών που σχετίζονται με τη θεραπεία, θα πρέπει αυτά να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα πριν την έναρξη της θεραπείας με natalizumab. Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μιτοξαντρόνη, κυκλοφωσφαμίδη, 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 ανοσοκατεσταλμένοι (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Δοσολογία *Ενήλικες* Το TYSABRI 300 mg χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί 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 προέκυψαν από ελεγχόμενες, διπλά τυφλές μελέτες. Μετά από 2 έτη η συνέχιση 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 για PML, όπως η διάρκεια της θεραπείας, η χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI και η παρουσία αντισωμάτων κατά του ιού JC (βλ. παράγραφο 4.4). *Επαναχορήγηση* Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4. *Ηλικιωμένα άτομα* Το TYSABRI δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού. *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία* Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινητική του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Το TYSABRI αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.3). Τρόπος χορήγησης Ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μετά την αραίωση, η έγχυση πρέπει να γίνεται για διάστημα περίπου 1 ώρας και οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της για τυχόν σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Το TYSABRI δεν πρέπει να χορηγείται ως στιγμιαία (bolus) ένεση εφόδου. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στο natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες της συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενων θεραπειών, π.χ. μιτοξαντρόνη ή κυκλοφωσφαμίδη, βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με βήτα-ιντερφερόνες ή οξική γλατιραμέρη. Γνωστές ενεργές κακοήθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Παιδιά και έφηβοι κάτω της ηλικίας των 18 ετών. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (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 σοβαρή ανικανότητα. 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. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή καθώς επίσης και σε αυτούς που τον φροντίζουν, ως προς τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML. • Η παρουσία αντισωμάτων κατά του ιού JC. • Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Η εμπειρία σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με το TYSABRI για περισσότερα από 4 έτη είναι περιορισμένη, επομένως δεν είναι προς το παρόν δυνατό να υπολογιστεί ο κίνδυνος για PML σε αυτούς τους ασθενείς. • Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI. Τα αντισώματα κατά του ιού JC αποτελούν ένδειξη διαιρορετικών επιπέδων κινδύνου για PML σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται θεραπεία με το TYSABRI. Ασθενείς θετικοί για αντισώματα κατά του ιού JC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα κατά του ιού JC. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου για PML (δηλ. είναι θετικοί για αντισώματα κατά του ιού JC **και** έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερα από 2 έτη **και** έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για PML. Σε ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου, η θεραπεία με TYSABRI θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την ποσοτικοποίηση του κινδύνου της PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. Εξετάσεις για αντισώματα κατά του ιού JC παρέχουν πληροφορίες στήριξης για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με το TYSABRI. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων κατά του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI ή σε ασθενείς που λαμβάνουν TYSABRI με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα κατά του ιού JC ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως μια νέα λοίμωξη από τον ιό JC, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε

SOS ΕΔΩ ΣΕΛΙΔΑ ΓΙΑ SPC GENESIS

στήματα καθ' όλη τη θεραπεία. Μετά από 2 έτη όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τον κίνδυνο για PML με το TYSABRI. **Αν υπάρχουν υπόνοιες για PML, 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. Αν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με αντίθεση (συγκριτική με τη μαγνητική τομογραφία προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) για DNA ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων του natalizumab μπορεί να ξαναρχίσει. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδηλωτικών PML, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορήσουν σχετικά με τη θεραπεία τους το σύντροφο ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας, καθώς αυτοί ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής. Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατόπιν διακοπής του TYSABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευρήματα που να υποδηλώνουν PML κατά τη χρονική στιγμή της διακοπής. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, για διάστημα περίπου έξι 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 ανοσοκατεσταλμένους 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 TYSABRI, 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 συσχετιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). Άλλες ευκαριακές λοιμώξεις Άλλες ευκαριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TYSABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική συννοσηρότητα. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαριακών λοιμώξεων με τη χρήση του TYSABRI σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαριακές λοιμώξεις ανιχνεύτηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι συνταγογραφούντες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαριακές 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 ευκαριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TYSABRI θα πρέπει να διακόπεται έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν είναι ασθενής που λαμβάνει TYSABRI αναπτύξει ευκαριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων TYSABRI πρέπει να διακοπεί οριστικά. Εκπαιδευτική καθοδήγηση Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφήσουν το TYSABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TYSABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TYSABRI. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερευαισθησία). Υπερευαισθησία Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν συσχετιστεί με το TYSABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονταν 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, έπεπα από μία αρχική, μικρής διάκειας έκθεση (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτέθηκαν στο TYSABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορηγούμενη έγχυση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Διακόψτε τη χορήγηση του TYSABRI και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερευαισθησίας. Σε ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση υπερευαισθησίας θα πρέπει να διακόπεται οριστικά η θεραπεία με το TYSABRI. Ταυτόχρονη ή προγενέστερη 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 ευκαριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο για PML. Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα με 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 προσδιορίζουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκαταστολής πριν από την έναρξη θεραπείας με TYSABRI (βλ. παράγραφο

SOS ΕΔΩ ΣΕΛΙΔΑ ΓΙΑ SPC GENESIS

4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για την ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TYSABRI. Ανοσογονικότητ

δηλώνουν τι

να αξιολογη

βαίωσης μετ

σία αντισωμ

αυξημένη επ

χική μικρής διάρκειας έκθεση στο TYSABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπερευαισθησίας κατά την επαναχορήγηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από 6 εβδομάδες, δεν θα πρέπει να γίνεται επανέναρξη της θεραπείας. Ηπατικά περιστατικά Σοβαρές αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επαναέναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TYSABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται. Διακοπή της θεραπείας με TYSABRI Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει 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 χρήση 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 έκπλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. Περιεχόμενο του TYSABRI σε νάτριο Το TYSABRI περιέχει 2,3 mmol (ή 52 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406 mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το TYSABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με βήτα-ιντερφερόνες ή οξική γλατιραμέρη (βλ. παράγραφο 4.3). Ανοσοποιήσεις Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή 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 αιμοκυανίνη από πεταλίδες *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με το TYSABRI για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Εγκυμοσύνη Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του natalizumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το natalizumab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί αγωγή με το TYSABRI. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TYSABRI, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το TYSABRI. Θηλασμός Το TYSABRI απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα δηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI. Γονιμότητα Μείωση της γονιμότητας των θηλέων ινδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερέβαιναν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον απίθανο ότι το natalizumab θα επηρεάσει τις επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του TYSABRI στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, δεδομένης της ζάλης που έχει αναφερθεί συχνά, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να συμβουλεύονται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές μέχρι αυτή να υποχωρήσει. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%)[1]. Η υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας όταν το natalizumab χορηγείται στη συνιστώμενη δόση, αναφέρθηκαν ως ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος σχετιζόμενα με την έγχυση. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το natalizumab με επίπτωση κατά 0,5% μεγαλύτερη από εκείνη που αναφέρθηκε με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργάνου συστήματος της MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές: Ουρολοίμωξη, Ρινοφαρυγγίτιδα Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Συχνές: Κνίδωση, Όχι συχνές: Υπερευαισθησία Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές: Κεφαλαλγία, Ζάλη, Όχι συχνές: Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος 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 διετείς κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, ορίστηκε 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 συνέβησαν σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονταν πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονταν ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη. *Αντιδράσεις υπερευαισθησίας* Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν

χυσης ή

ην εμπει-

οι οποί-

πόταση,

νηθισμέ-

ασθενών

ανιχνευτήκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Επιμένοντα αντι-natalizumab αντισώματα (μια θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύτηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονταν με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονταν ρίγη, ναυτία, έμετος και έξαψη (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμβάντων σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευτούν και να επιβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμένοντα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων. *Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις* Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, το ποσοστό λοίμωξης ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab όσο και στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. 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. Σε κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν το natalizumab απ' ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών περιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένης μίας θανατηφόρου περίπτωσης ερπητικής εγκεφαλίτιδας. Βλ. παράγραφο 4.4. Οι ασθενείς, στην πλειοψηφία τους, δεν διέκοψαν τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων και υπήρξε ανάδρομη με την κατάλληλη θεραπεία. Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, παρατηρητικές μελέτες μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). *Ηπατικά περιστατικά* Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερχολερυθριναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). *Κακοήθειες* Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοηθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. Βλ. παράγραφο 4.3. *Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις* Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ρωσινόφιλα, βασεόφιλα και εμπύρηνα ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ρωσινόφιλα και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10^6/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επέστρεψαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του TYSABRI και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές ηωσινοφιλίας (αριθμός ηωσινοφίλων > 1.500/mm^3) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων υποχώρησαν. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: **http://www.eof.gr**
Κύπρος Φαρμακευτικές Υπηρεσίες: Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: **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: 27 Ιουνίου 2011 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 10/2013 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: **http://www.ema.europa.eu**.

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία.
Ενδεικτική τιμή (Ν.Τ.): TYSABRI CS. SOLINF 300MG/15ML VIAL BTx1VIALx15ML: 1.150,57€

1. Μια ανεπιθύμητη ενέργεια κρίνεται ότι είναι σχετική με τη θεραπεία από το γιατρό που εκτελεί την έρευνα.

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

Για τους ασθενείς σας με υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

ΔΡΑΣΤΕ ΤΩΡΑ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΤΕ ΤΗΝ Π.Σ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΑ[1]

42% σχετική μείωση του κινδύνου επιδείνωσης της EDSS που παραμένει για 12 εβδομάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,17 vs 0,29)[1,2*]

68% σχετική μείωση της ετησιοποιημένης συχνότητας υποτροπών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στα 2 έτη (0,23 vs 0,73)[1,2]

SOS ΕΔΩ ΣΕΛΙΔΑ ΓΙΑ SPC

GENESIS pharma

biogen idec™

TYSABRI® (natalizumab)

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

TYSad/01.2015

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. TYSABRI SmPC. * hazard ratio = 0,58; 95% confidence interval 0,43-0,77)

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα . Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα