

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ



HELLENIC
NEUROLOGICAL
SOCIETY

ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

«Απομυελίνωση και όψιμη ηλικία»

19-20
ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

Υβριδική Διεξαγωγή 

Θεσσαλονίκη
Ξενοδοχείο Mediterranean Palace

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

«Η ζωή μου με την Πολλαπλή Σκλήρυνση θυμίζει καταιγίδα...»



**Βασιστείτε στη συνεπή
αποτελεσματικότητα
και ασφάλεια του AUBAGIO®,
για να κοπάσει η καταιγίδα**

* Το AUBAGIO® είναι μία άπαξ ημερησίως, από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία για την RRMS η οποία μείωσε σημαντικά και σταθερά τα ποσοστά υποτροπών, την επιβεβαιωμένη επιδείνωση της αναπηρίας και πολλαπλές παραμέτρους της ενεργότητας στην MRI. Ήταν γενικά καλά ανεκτό, με παρόμοια συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν AUBAGIO και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.*

RRMS=υποτροπιάζουσα διάλειπουσα πολλαπλή σκλήρυνση.

1/ημέρα

AUBAGIO®
(teriflunomide) 14mg
tablets



Για την ΠΧΠ σκανάρετε το QR code ή σε κάθε περίπτωση μπορείτε να την ζητήσετε από τη εταιρία στο τηλέφωνο 210 9001600.

1. Aubagio, περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής. Νοσοκομειακή τιμή: 563,03€

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

sanofi

Sanofi-aventis A.E.B.E.: Λεωφ. Συγγρού 348, Κτίριο Α', 176 74 Καλλιθέα,
Τηλ.: 210 90 01 600, Fax: 210 92 49 129, www.sanofi.gr

Χαιρετισμός

Με χαρά σας καλωσορίζω σε αυτήν την εκπαιδευτική διημερίδα της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, η οποία θα επικεντρωθεί στα νευροανοσολογικά και απομυελινωτικά νοσήματα στην **όψιμη ηλικία**.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες υπάρχει μεγάλη εξέλιξη στη νευροανοσολογία, με την αναγνώριση νέων νευρολογικών συνδρόμων όπως οι αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες και το φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας. Παράλληλα έχουμε κατανοήσει σημαντικά ανοσολογικά μονοπάτια σε ασθένειες όπως στην σκλήρυνση κατά πλάκας, και οι πληροφορίες αυτές έχουν οδηγήσει σε νέες στοχευμένες θεραπείες με πολύ καλά αποτελέσματα, οι οποίες όμως χρήζουν στενής παρακολούθησης για την αποφυγή σημαντικών παρενεργειών μέσω καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι γνωστό ότι τα αυτοάνοσα νευρολογικά νοσήματα εκδηλώνονται συνηθέστερα σε σχετικά νέες ηλικίες, ενώ η εμφάνισή τους στην όψιμη ηλικία φαίνεται ότι είναι λιγότερο συχνή και είναι λιγότερο μελετημένη. Δυστυχώς οι κλινικές μελέτες βασίζονται κυρίως σε ομάδες ασθενών οι οποίες δεν συμπεριλαμβάνουν τις όψιμες ηλικίες και δεν υπάρχει μεγάλη εμπειρία στην χορήγηση ανοσοτροποποιητικών θεραπειών σε αυτές τις ηλικίες. Παράλληλα, η γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος, φαίνεται να σχετίζεται με συχνές ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις στις μεγαλύτερες ηλικίες. Όλα αυτά δημιουργούν ερωτηματικά για τον τρόπο που πρέπει να αντιμετωπίζουμε αυτούς τους ασθενείς στην όψιμη ηλικία.

Πιστεύω ότι η διημερίδα που οργανώνει η Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία θα θέσει αυτά τα ερωτήματα και ελπίζω να μας βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων στην όψιμη ηλικία.

Ελπίζουμε με τη διαδραστική συμμετοχή όλων, στην επιτυχία της εκδήλωσης.

Εκ μέρους της ΕΝΕ

Ο Πρόεδρος

Γεώργιος Τσιβγούλης

Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ**Σάββατο 19 Μαρτίου 2022**

09.00-09.15	ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ Ε.Ν.Ε. ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ ΚΛΑΔΟΥ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
09.15-11.00	ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ Προεδρείο: Ν. Γρηγοριάδης , Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ Σ.-Ε. Πελίδου , Αν. Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
09.15-09.45	Απομυελίνωση και επαναμυελίνωση Π. Θεοτόκης , Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Βιοχημικός-Βιοτεχνολόγος ΑΠΘ
09.45-10.15	Νευροβιολογία της γήρανσης Μ. Ευαγγελοπούλου , Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας-Νευροχημείας ΕΚΠΑ
10.15-10.45	Ανοσοβιολογία της γήρανσης Μ. Μποζίκη , Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΑΠΘ
10.45-11.00	Συζήτηση
11.00-11.30	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ
11.30-12.00	ΔОРΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ <i>(αναλυτικό πρόγραμμα σελ.9)</i>
12.00-12.30	ΔОРΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ <i>(αναλυτικό πρόγραμμα σελ.9)</i>

Σάββατο 19 Μαρτίου 2022

12.30-14.15

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΟΨΙΜΗ ΗΛΙΚΙΑ**

Προεδρείο: **Μ. Ευαγγελοπούλου**, Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας
- Νευροχημείας ΕΚΠΑ

Κ. Βουμβουράκης, Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

12.30-13.00

NMO-SPECTRUM στην όψιμη ηλικία

Δ. Τζανετάκος, Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ,

Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

13.00-13.30

Δευτεροπαθής απομυελίνωση (από έλλειψη τροφικών παραγόντων (B12, ομοκυστεΐνη, φολλικό), οσμητική, τοξική απομυελίνωση μετά από ακτινοβολία

Χ. Μπακιρτζής, Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΑΠΘ, Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

13.30-14.00

Απομυελινωτικά νοσήματα ΠΝΣ σε όψιμη ηλικία (CIDPGBS)

Ε. Χρόνη, Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

14.00-14.15

Συζήτηση

14.15-15.00

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Σχολιαστές: **Ε. Κουτσουράκη**, Αν. Καθηγήτρια Νευρολογίας

- Νευροανοσολογίας ΑΠΘ

Β. Μαστοροδήμος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,

ΠΓΝ Ηρακλείου

Προοδευτική δυσχέρεια βάδισης και βαρηκοΐα σε γυναίκα 62 ετών

Ε. Σαμαρά, Επιμελήτρια Β΄ Νευρολογικής Κλινικής, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Πολλαπλή σκλήρυνση όψιμης ηλικιακής έναρξης - κλινικά χαρακτηριστικά και θεραπευτικές προσεγγίσεις

Γ. Καλούδη, Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Β΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ Αττικών

15.00-16.00

ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ

Σάββατο 19 Μαρτίου 2022

- 16.00-18.00 **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΕ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΨΙΜΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ
Προεδρείο: **Γ. Δερετζή**, Συντονίστρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, ΓΝΘ Παπαγεωργίου
Ι. Ηλιόπουλος, Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ
- 16.00-16.30 Κλινική προσέγγιση
Σ.-Ε. Περίδου, Αν. Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- 16.30-17.00 Νευροαπεικονιστική προσέγγιση
Γ. Παπαδημητρόπουλος, Νευρολόγος, Αθήνα
- 17.00-17.30 Νευροανοσολογική προσέγγιση
Ι. Τζάρτος, Αν. Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας ΕΚΠΑ
- 17.30-18.00 Συζήτηση
- 18.00-18.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ**
- 18.30-19.00 **ΔОРΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**
(αναλυτικό πρόγραμμα σελ.9)
- 19.00-19.30 **ΔОРΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**
(αναλυτικό πρόγραμμα σελ.10)
- 19.30-20.00 **ΔОРΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**
(αναλυτικό πρόγραμμα σελ.10)

Κυριακή 20 Μαρτίου 2022

- 10.00-11.45 **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης**, Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ
Γ. Τσιβγούλης, Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ
- 10.00-10.30 Πολλαπλή σκλήρυνση στην όψιμη ηλικία (επιδημιολογία - φαινότυποι διαφορές σε σχέση με παιδική και ΠΣ νεαρής ηλικίας - ενηλίκων)
Δ.-Δ. Μητσικώστας, Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ
- 10.30-11.00 Διαφορική διάγνωση της όψιμης ΠΣ
Ε. Ανδρεάδου, Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΕΚΠΑ
- 11.00-11.30 Συννοσηρότητες και όψιμη ΠΣ
Γ. Τσιβγούλης, Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ
- 11.30-11.45 Συζήτηση
- 11.45-12.00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΚΑΦΕ**
- 12.00-12.30 **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**
(αναλυτικό πρόγραμμα σελ.10)

Κυριακή 20 Μαρτίου 2022

- 12.30-14.45 **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΟΨΙΜΗΣ ΠΣ
Προεδρείο: **Ε. Δαρδιώτης**, Αν. Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Ν. Φάκας, Δρ Νευρολογίας, Διευθυντής, Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
- 12.30-13.00 Θεραπεία σε όψιμη ΠΣ: ασφάλεια-αποτελεσματικότητα
Ν. Γρηγοριάδης, Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ
- 13.00-13.30 Συμπτωματικές θεραπείες
Ν. Φάκας, Δρ Νευρολογίας, Διευθυντής, Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
- 13.30-14.00 Αποκατάσταση
Κ. Πετροπούλου, Συντονίστρια Διευθύντρια, Β' Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης, Αθήνα
- 14.00-14.30 Όψιμη ΠΣ και Covid-19
Κ. Βουμβουράκης, Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ
- 14.30-14.45 Συζήτηση
- 14.45-15.45 **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ**
Σχολιαστές: **Τ. Ντόσκας**, Διευθυντής, Νευρολογική Κλινική, ΝΝΑ
Μ. Αναγνωστούλη, Επ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΕΚΠΑ
- Οπτική νευρομυελίτιδα με άτυπη εκδήλωση σε όψιμη ηλικία
Α. Ακριβάκη, Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
- Πρωτοεμφανιζόμενη απομυελινωτική νόσος σε μεσήλικα ασθενή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αθροιστική κεφαλαλγία
Μ. Μανωλά, Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, ΝΝΑ
- Η δυσκολία τεκμηρίωσης απομυελινωτικής νόσου σε μεσήλικα ασθενή με διαταραχή οφθαλμοκίνηση
Α. Τσιμπικτσιόγλου, Νευρολογική Κλινική, ΝΝΑ
- 15.45 **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΗΞΗ ΤΗΣ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑΣ**
ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ

ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

Σάββατο 19 Μαρτίου 2022

11.30-12.00

ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Σχολιάζοντας καίρια ζητήματα στη Δευτεροπαθώς Προϊούσα
Πολλαπλή Σκλήρυνση με ενεργότητα

Χρ. Μπακιρτζής, Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΑΠΘ, Κέντρο Πολλαπλής
Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Ι. Νικολαΐδης, Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΑΠΘ, Κέντρο Πολλαπλής
Σκλήρυνσης Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Με την ευγενική χορηγία της  **NOVARTIS**


12.00-12.30

ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Σ. Γιαννόπουλος**, Καθηγητής Νευρολογίας- Νευροψυχολογίας ΕΚΠΑ

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας στη σύγχρονη θεραπευτική της ΠΣ

Κ. Νώτας, Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΑΠΘ, Εργαστήριο Κλινικής
Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Με την ευγενική χορηγία της  **GENESIS
pharma**


18.30-19.00

ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Ι. Ηλιόπουλος**, Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ

Natalizumab SC: η νέα επιλογή στην ΠΣ

Ε. Κουτσουράκη, Αν. Καθηγήτρια Νευρολογίας - Νευροανοσολογίας ΑΠΘ

Με την ευγενική χορηγία της  **GENESIS
pharma**

Σάββατο 19 Μαρτίου 2022

19.00-19.30

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗΠροεδρείο: **A. Ωρολογάς**, Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

Οι συννοσηρότητες στη μακροπρόθεσμη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στην πολλαπλή σκλήρυνση. Επικαιροποιημένα κλινικά και πραγματικού κόσμου δεδομένα για την οξική γλατιραμέρη

K. Νώτας, Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΑΠΘ, Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Με την ευγενική χορηγία της 

19.30-20.00

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **A. Παπαδημητρίου**, Ομ. Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σταματώντας την προοδευτικότητα της πολλαπλής σκλήρυνσης

N. Φάκας, Δρ Νευρολογίας, Διευθυντής, Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

Με την ευγενική χορηγία της 

Κυριακή 20 Μαρτίου 2022

12.00-12.30

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **I. Ελλούλ**, Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Προκλήσεις στην ΠΣ στην όψιμη ηλικία: δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

I. Νικολαΐδης, Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΑΠΘ, Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Με την ευγενική χορηγία της 



Αλλαγή σε Gilenya®

Ασφάλεια και Αποτελεσματικότητα 14 ετών¹



1. Cohen JA et al. Ther Adv Neurol Disord. 2019 Sep 5;12:1756286419878324. doi: 10.1177/1756286419878324

Ενδεικτική Α.Τ.: GILENYA CAPS 0.5MG/CAP ΒΤx28 σε BLIST 2x14 (PVC/PVDC/alu): 1407.18€

Ενδεικτική Ν.Τ.: GILENYA CAPS 0.5MG/CAP ΒΤx28 σε BLIST 2x14 (PVC/PVDC/alu): 1144.94€

(Ημερομηνία Δελτίου Τιμών: 20/12/2021 - σε περίπτωση τροποποιήσεων του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ)

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

GILENYA® (fingolimod) Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Ημερομηνία ανασθεώσεως του καμένου: 8 Ιουλίου 2021.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος την οποία μπορείτε να βρείτε σκανάροντας το QR code.



NOVARTIS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12^ο κλμ. Ε.Ο. Αθηνών-Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Τηλ: +30 210 281 17 12

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΙΓΡΑΦΗ: +30 210 28 28 812

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

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά
με την Πολυαπλή Σκλήρυνση και το
Gilenya® επισκεφτείτε τον ιστότοπο
www.medicalportal.novartis.gr
ή σκανάρετε το QR code



OCREVUS®: ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Έως τον Νοέμβριο 2021
 ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ
225.000
 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΣ
 έχουν λάβει OCREVUS
 παγκοσμίως*

*Roche data on file έως 31 Οκτωβρίου 2021.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Οι σημαντικότερες και πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και οι λοιμώξεις¹. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από ιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.
 Ελλάδα Α.Τ.: €5317,9 Ν.Τ.: €4.442,3 - Κύπρος Μ.Α.Τ.: €6.225,98

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. 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. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) Α.Ε. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) Α.Ε., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικά (+30 210 6166100).

Βιβλιογραφία: 1. OCREVUS® (ocrelizumab) ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

ROCHE (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική

Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159

email: hellas.medinfo@roche.com

Ελλάδα 800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

▼ **OCREVUS®**
 ocrelizumab



ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

■ Ημερομηνία και τόπος διεξαγωγής

19-20 Μαρτίου 2022

Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο Mediterranean Palace

(Σαλαμίνος 3 και Καρατάσσου, 54626 Θεσσαλονίκη, τηλ. +30 2311 240400, www.mediterranean-palace.gr)

■ Πλατφόρμα διαδικτυακής μετάδοσης

Για την προβολή και παρακολούθηση διημερίδας για τους συνέδρους που δεν θα παραβρεθούν με φυσική παρουσία, θα χρησιμοποιηθεί ειδική πλατφόρμα.

■ Πιστοποιητικό

Σε όλους τους συμμετέχοντες της ημερίδας θα αποσταλεί ηλεκτρονικά πιστοποιητικό συμμετοχής. Για την παραλαβή του πιστοποιητικού απαιτείται η παρακολούθηση του 60% του συνολικού χρόνου του επιστημονικού προγράμματος, σύμφωνα με τη σχετική εγκύκλιο του ΕΟΦ. Δεν προσμετρούνται τα δορυφορικά συμπόσια ή δορυφορικές διαλέξεις.

Τα πιστοποιητικά θα αποσταλούν μετά τη λήξη της ημερίδας και αφού πρώτα υποβληθεί ηλεκτρονικά στη γραμματεία η αξιολόγησή της

■ Μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης (CME)

Στη διημερίδα χορηγούνται 11 μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης (CME-CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο.

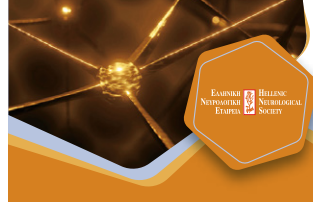
■ Οπτικά μέσα - Τεχνική γραμματεία

Η αίθουσα διεξαγωγής της διημερίδας θα είναι τεχνικά εξοπλισμένη για τις παρουσιάσεις μέσω Η/Υ. Το υλικό της παρουσίασης θα πρέπει να παραδίδεται μια ώρα πριν την παρουσίαση στην ειδική τεχνική γραμματεία.

■ Υγειονομικά Πρωτόκολλα

Σύμφωνα με τα νέα υγειονομικά πρωτόκολλα που αφορούν στη διεξαγωγή επιστημονικών συνεδρίων θα πρέπει κατά την άφιξή σας στο συνεδριακό χώρο να προσκομίσετε στην Γραμματεία του Συνεδρίου είτε πιστοποιητικό εμβολιασμού (για τους εμβολιασμένους) είτε πιστοποιητικό ανάρρωσης (180 ημερών).

Με απόλυτη αίσθηση ευθύνης απέναντι σε όλους σας και με απόλυτη τήρηση των μέτρων την ελληνικής πολιτείας, μέλημα μας είναι να φροντίσουμε ο αριθμός των συνέδρων με φυσική παρουσία στη συνεδριακή αίθουσα να είναι περιορισμένος με προτεραιότητα φυσικά στους προέδρους και τους ομιλητές της κάθε ενότητας.

**■ Δικαίωμα συμμετοχής**

Η εγγραφή στην Διημερίδα είναι **δωρεάν**.

■ Επιστημονικός Φορέας Διοργάνωσης Διημερίδας

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ



HELLENIC
NEUROLOGICAL
SOCIETY

Αλκμάνος 10, Αθήνα ΤΚ 11528,

Τηλέφωνο: +30 210 7247056, Φαξ: +30 210 7247556, Email: info@jneurology.gr

www.enee.gr

■ Γραμματεία Διημερίδας

Global Events
...makes the difference!

Διοργάνωση Συνεδρίων - Εκδηλώσεων

Θεσσαλονίκη: Σταδίου 50Α, 55534 Πυλαία, Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310 247743, 2310 247734, fax: 2310 247746, e-mail: info@globalevents.gr

Αθήνα: Βαλέστρα 2 & Λεωφ. Α. Συγγρού 168, 17671 Αθήνα

Τηλ.: 210 3250260, e-mail: athens@globalevents.gr

www.globalevents.gr



Η ΠΡΩΤΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΔΠΠΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΗ ΝΟΣΟ.^{1,2,3}

1. Siponimod Summary of Product Characteristics, Last Updated 16-Feb-2022. Accessed 01-Mar-2022
2. Karpos L. et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273
3. Boyko A., et al., *Multi Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102778

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Π.Χ.Π.

Ν.Τ.: MAYZENT[®] F.C.TAB 0.25MG/TAB 120 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1082,78€, MAYZENT[®] F.C.TAB 0.25MG/TAB Συσκευασία πλοποίησης: 12 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 109,09€, MAYZENT[®] F.C.TAB 2MG/TAB 28 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1319,83€

Λ.Τ.: MAYZENT[®] F.C.TAB 0.25MG/TAB 120 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1340,36€, MAYZENT[®] F.C.TAB 0.25MG/TAB Συσκευασία πλοποίησης: 12 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 154,19€, MAYZENT[®] F.C.TAB 2MG/TAB 28 δισκία σε Blisters PA/alu/PVC/Alu 1622,13€

(Ημερομηνία Δελτίου Τιμών: 20/12/2021 – σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ)
Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12^ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Τηλ.: +30 210 281 1712

ΦΑΡΜΑΚΟΕΓΓΡΑΦΗ/ΥΠΗΡΕΣΙΑ: +30 210 28 28 812

MAYZENT[®] (siponimod) Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Ημερομηνία ανασθεναίωσης του κειμένου: 16 Φεβρουαρίου 2022.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος την οποία μπορείτε να βρείτε σκανάροντας το QR code.



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



ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

«Απομειλίωση και όψιμη ηλικία»

Υβριδική Διεξαγωγή

19-20 ΜΑΡΤΙΟΥ 2022

Θεσσαλονίκη, ξενοδοχείο Mediterranean Palace

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία ευχαριστεί τις παρακάτω εταιρείες για τη συμβολή τους στη διοργάνωση της εκδήλωσης.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Plegridy 63 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Plegridy 94 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Plegridy 125 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Plegridy 63 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Plegridy 94 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Plegridy 63 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (για υποδόρια χρήση) Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 63 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Plegridy 94 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (για υποδόρια χρήση) Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 94 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Plegridy 125 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (για υποδόρια χρήση) Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 125 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Plegridy 63 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (για υποδόρια χρήση) Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 63 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Plegridy 94 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (για υποδόρια χρήση) Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 94 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Plegridy 125 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (για υποδόρια χρήση) Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 125 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α* σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα. Η δόση υποδεικνύει την ποσότητα της ομάδας βήτα-1α ιντερφερόνης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α, χωρίς να λαμβάνει υπόψη την προσαρτημένη ομάδα PEG. *Η δραστική ουσία, πεγκιντερφερόνη βήτα-1α, είναι ένα ομοιοπολικό συζευγμένο μόριο ιντερφερόνης βήτα-1α, το οποίο παράγεται από κύτταρα ωθηθήκης κινεζικού χοιριδίου, με μεθoxy-πολυ(αιθυλενογλυκόλη) 20.000 Dalton (20 kDa), με χρήση ενός συνδέτη O-2-μεθυλοπροπιοναλδεϋδης. Η δραστικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα άλλων πεγκυλιωμένων ή μη πεγκυλιωμένων πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα (ένεση). Διαυγές και άχρωμο διάλυμα με pH 4,5-5,1. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Plegridy ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας, διαλειπούσας σκλήρυνσης κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη της αγωγής θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού πεπειραμένου στην αγωγή της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Το Plegridy μπορεί να χορηγηθεί υποδοριώς με τη χρήση προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας ή προγεμισμένης σύριγγας μίας χρήσης ή ενδομυϊκώς με τη χρήση προγεμισμένης σύριγγας μίας χρήσης. Η αποτελεσματικότητα της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α που χορηγείται υποδοριώς έχει αποδειχθεί έναντι εικονικού φαρμάκου. Άμεσα συγκριτικά δεδομένα για την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α έναντι μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης βήτα 1 ή δεδομένα επί της αποτελεσματικότητας της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α μετά την αλλαγή από μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα δεν είναι διαθέσιμα. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν όταν εναλλάσσεται η αγωγή των ασθενών μεταξύ πεγκυλιωμένων και μη πεγκυλιωμένων ιντερφερόνων (βλ. παράγραφο 5.1). **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του Plegridy είναι 125 μικρογραμμάρια, χορηγούμενα με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση κάθε 2 εβδομάδες (14 ημέρες). *Έναρξη αγωγής* Συνιστάται, γενικά, οι ασθενείς να ξεκινούν την υποδόρια ή την ενδομυϊκή αγωγή με 63 μικρογραμμάρια κατά τη δόση 1 (την ημέρα 0), να αυξάνουν σε 94 μικρογραμμάρια κατά τη δόση 2 (την ημέρα 14), να επιτυγχάνουν την πλήρη δόση των 125 μικρογραμμάρια κατά τη δόση 3 (την ημέρα 28) και να συνεχίζουν με την πλήρη δόση (125 μικρογραμμάρια) κάθε 2 εβδομάδες (14 ημέρες) από εκεί και έπειτα (βλ. Πίνακα 1α για την υποδόρια χρήση ή Πίνακα 1β για την ενδομυϊκή χρήση). *Υποδόρια οδός* Διατίθεται μια συσκευασία έναρξης που περιέχει τις πρώτες 2 δόσεις (63 μικρογραμμάρια) και 94 μικρογραμμάρια).

Πίνακας 1α: Σχήμα τιτλοποίησης κατά την έναρξη μέσω της υποδόριας οδού

Δόση	Χρόνος*	Ποσότητα (μικρογραμμάρια)	Ετικέτα σύριγγας
Δόση 1	Ημέρα 0	63	Πορτοκαλί
Δόση 2	Ημέρα 14	94	Μπλε
Δόση 3	Ημέρα 28	125 (πλήρης δόση)	Γκρι

*Δόση χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες (14 ημέρες)

Ενδομυϊκή οδός Μια συσκευασία χορήγησης δόσης περιέχει την πλήρη δόση των 125 μικρογραμμάρια σε 1 προγεμισμένη σύριγγα. Τα εξαρτήματα τιτλοποίησης Plegridy, που έχουν σχεδιαστεί για χρήση με την προγεμισμένη σύριγγα έχουν ως σκοπό τον περιορισμό της δόσης που χορηγείται στα 63 μικρογραμμάρια [δόση 1 (1/2 της δόσης), κίτρινο εξάρτημα τιτλοποίησης] και στα 94 μικρογραμμάρια [δόση 2 (3/4 της δόσης), μωβ εξάρτημα τιτλοποίησης], για την ημέρα 0 και την ημέρα 14 αντίστοιχα. Κάθε εξάρτημα τιτλοποίησης Plegridy θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία φορά και κατόπιν να απορρίπτεται μαζί με το υπόλοιπο φαρμακευτικό προϊόν που έχει απομείνει. Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν την πλήρη δόση των 125 μικρογραμμάρια (δεν απαιτείται εξάρτημα) από την ημέρα 28 και μετά (χορήγηση δόσης κάθε 14 ημέρες).

Πίνακας 1β: Σχήμα τιτλοποίησης κατά την έναρξη μέσω της ενδομυϊκής οδού

Δόση	Χρόνος*	Ποσότητα (μικρογραμμάρια)	Εξάρτημα τιτλοποίησης
Δόση 1	Ημέρα 0	63	Κίτρινο
Δόση 2	Ημέρα 14	94	Μωβ
Δόση 3	Ημέρα 28	125 (πλήρης δόση)	Δεν απαιτούνται εξαρτήματα

*Δόση χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες (14 ημέρες)

Η τιτλοποίηση της δόσης κατά την έναρξη της αγωγής μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη, τα οποία μπορεί να παρουσιαστούν κατά την έναρξη της αγωγής με ιντερφερόνες. Προφυλακτική και ταυτόχρονη χρήση αντιφλεγμονωδών, αναλγητικών και/ή αντιπυρετικών αγωγών μπορεί να αποτρέψει ή να μειώσει την εμφάνιση συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη και τα οποία παρουσιάζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιντερφερόνη (βλ. παράγραφο 4.8). Η εναλλαγή μεταξύ της υποδόριας και της ενδομυϊκής οδού χορήγησης και αντίστροφα δεν έχει μελετηθεί. Βάσει της βιοισοδυναμίας που έχει καταδειχθεί μεταξύ των δύο οδών χορήγησης, δεν αναμένεται ότι θα απαιτηθεί τιτλοποίηση της δόσης σε περίπτωση εναλλαγής μεταξύ υποδόριας και ενδομυϊκής χορήγησης ή αντίστροφα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Εάν παραλειφθεί μία δόση, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. • Εάν απομείνουν 7 ή περισσότερες ημέρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση: Οι ασθενείς θα πρέπει να χορηγήσουν άμεσα τη δόση που παραλείφθηκε. Η θεραπεία μπορεί έπειτα να συνεχιστεί με την επόμενη προγραμματισμένη δόση, όπως αυτή έχει προγραμματιστεί. • Εάν απομείνουν λιγότερες από 7 ημέρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση: Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν ένα νέο δοσολογικό σχήμα 2 εβδομάδων, το οποίο θα αρχίζει από την ώρα χορήγησης της δόσης που παραλείφθηκε. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να χορηγηθεί δύο δόσεις πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε διάστημα μικρότερο των 7 ημερών. *Ειδικόι πληθυσμοί* *Ηλικιωμένοι* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς λόγω του περιορισμένου αριθμού αυτών των ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί σε κλινικές δοκιμές. *Νεφρική δυσλειτουργία* Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βάσει δεδομένων από μελέτες, σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). *Ηπατική δυσλειτουργία* Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. *Τρόπος χορήγησης* Συνιστάται η εκπαίδευση των ασθενών στην

ορθή τεχνική αυτοχορήγησης των υποδορίων ενέσεων με τη χρήση υποδόριας προγεμισμένης σύριγγας/προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας ή των ενδομυϊκών ενέσεων με τη χρήση ενδομυϊκών προγεμισμένων συριγγών, κατά περίπτωση, από επαγγελματία υγείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές να εναλλάσσουν τα σημεία των υποδορίων ή των ενδομυϊκών ενέσεων κάθε δύο εβδομάδες. Τα συνήθη σημεία των υποδορίων ενέσεων περιλαμβάνουν την κοιλιά, το βραχίονα και το μηρό. Το σύνθετο σημείο της ενδομυϊκής ένεσης είναι ο μηρός. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας/σύριγγα Plegridy για υποδόρια χρήση παρέχεται με τη βελόνα προσαρτημένη. Η προγεμισμένη σύριγγα Plegridy για ενδομυϊκή χρήση παρέχεται ως προγεμισμένη σύριγγα με μία ξεχωριστή βελόνα για ενδομυϊκή χρήση. Τόσο οι προγεμισμένες σύριγγες για ενδομυϊκή και υποδόρια χρήση, όσο και οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας για υποδόρια χρήση προορίζονται μόνο για μία χρήση και θα πρέπει να απορρίπτονται μετά τη χρήση. Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο, το Plegridy θα πρέπει να αφήνεται να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για περίπου 30 λεπτά πριν από την ένεση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για τη θέρμανση του φαρμακευτικού προϊόντος. Η προγεμισμένη σύριγγα Plegridy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το υγρό είναι χρωματισμένο, νεφελώδες ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια. Το υγρό στη σύριγγα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Plegridy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν δεν είναι ορατές οι πράσινες ρίγες στο παράθυρο κατάστασης ένεσης της συσκευής τύπου πένας. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Plegridy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το υγρό είναι χρωματισμένο, νεφελώδες ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια. Το υγρό στο παράθυρο του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. **4.3 Αντενδείξεις** - Υπερευαισθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα ή πεγκιντερφερόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. - Ασθενείς με υπάρχουσα σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Ιχνηλασιμότητα** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Ηπατική βλάβη** Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών ορού, ηπατίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα και σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας με φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων με τη χρήση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία ηπατικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4.8). **Κατάθλιψη** Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παλαιότερα καταθλιπτικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.3). Η κατάθλιψη παρουσιάζεται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με σκλήρυνση κατά πλάκας και σε συνδυασμό με τη χρήση ιντερφερόνης. Θα πρέπει να προτρέπει να οι ασθενείς να αναφέρουν αμέσως στο συνταγογραφούντα ιατρό την εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων κατάθλιψης και/ή ιδεασμού αυτοκτονίας. Ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να λαμβάνουν κατάλληλη αγωγή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α (βλ. παράγραφο 4.8). **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αναφυλαξίας, ως σπάνια επιπολική της αγωγής με ιντερφερόνη βήτα, περιλαμβανομένης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. Θα πρέπει να συσυστάται στους ασθενείς να διακόψουν τη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α και να ζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια αν παρουσιάσουν σημεία και συμπτώματα αναφυλαξίας ή σοβαρής υπερευαισθησίας. Η θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8). **Αντιδράσεις της θέσης ένεσης** Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις της θέσης ένεσης, περιλαμβανομένης της νέκρωσης της θέσης ένεσης, με τη χρήση υποδόριας ιντερφερόνης βήτα. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων της θέσης ένεσης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να εφαρμόζουν άσηπτη τεχνική ένεσης. Η διαδικασία της αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά, ειδικά εάν έχουν παρουσιαστεί αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Θα πρέπει να προτρέπει ο ασθενής να ενημερώνει τον ιατρό του, εάν παρουσιάσει οποιαδήποτε λύση του δέρματος, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από οίδημα ή εκρόη υγρού από το σημείο της ένεσης. Ένας ασθενής που έλαβε θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α σε κλινικές

δοκιμές παρουσίασε νέκρωση της θέσης ένεσης με υποδόρια πεγκιντερφερόνη βήτα-1α. Η απόφαση για διακοπή της θεραπείας μετά από μία μεμονωμένη νέκρωση σε σημείο ένεσης εξαρτάται από την έκταση της νέκρωσης (βλ. παράγραφο 4.8). **Μειωμένος αριθμός κυττάρων περιφερικού αίματος** Μειωμένος αριθμός κυττάρων περιφερικού αίματος σε όλες τις κυτταρικές γραμμές, περιλαμβανομένης της σπάνιας πανκυτταροπενίας και της βαριάς μορφής θρομβοπενίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνη βήτα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α έχουν παρατηρηθεί κυτταροπενίες, περιλαμβανομένης της σπάνιας βαριάς μορφής ουδεροπενίας και θρομβοπενίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα ή σημεία μειωμένου αριθμού κυττάρων περιφερικού αίματος (βλ. παράγραφο 4.8). **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** *Νεφρωσικό σύνδρομο (επιδράσεις κατηγορίας)* Περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες που περιλαμβάνουν τη ρικνωτική εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (*focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (*minimal change disease*, MCD), τη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) και τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (*membranous glomerulopathy*, MGN) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να σημειωθούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρία και διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου για νεφρική νόσο. Απαιτείται άμεση θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α. **Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία** Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. **Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (Thrombotic microangiopathy, TMA) (επιδράσεις κατηγορίας)** Περιπτώσεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνεται ως θρομβωτική θρομβοληπτική πορφύρα (*Thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) ή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (*Haemolytic uraemic syndrome*, HUS), περιλαμβανομένων και θανατηφόρων περιπτώσεων έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να σημειωθούν αρκετές εβδομάδες έως αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Τα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβανόμενα θρομβοπενία, νέα εμφάνιση υπέρτασης, πυρετό, συμπτώματα κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. σύγχυση, πάρεση) και διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Τα εργαστηριακά ευρήματα υποδηλωτικά της TMA περιλαμβανόμενα μειωμένους αριθμούς αιμοπεταλίων, αυξημένες τιμές γαλακτικής αφυδρογονάσης ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης και παρουσία σχιστοκυττάρων (κατάτμηση ερυθροκυττάρων) σε πλακίδιο στρώσης αίματος. Συνεπώς, συνιστάται περαιτέρω εξετάσεις για τα επίπεδα των αιμοπεταλίων στο αίμα, LDH ορού και πλακίδια στρώσης αίματος, καθώς και εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά TMA. Εάν διαγνωσθεί TMA, απαιτείται άμεση θεραπεία (εξετάζοντας το ενδεχόμενο πλάσμαφαίρεσης) και συνιστάται άμεση διακοπή της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. **Εργαστηριακές ανωμαλίες** Οι εργαστηριακές ανωμαλίες σχετίζονται με τη χρήση ιντερφερόνης. Επιπρόσθετα με αυτές τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται συνήθως για την παρακολούθηση ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστάται διενέργεια γενικής αίματος και διαφορικός τύπος κυττάρων αίματος, μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και βιοχημικές εξετάσεις αίματος, περιλαμβανομένων των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ασπартική αμινοτρανσφεράση [AST], αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, [ALT]), πριν από την έναρξη και σε τακτά διαστήματα μετά την έναρξη της θεραπείας με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α και έπειτα περιοδικά, όταν δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα. Οι ασθενείς με μυελοκαταστολή μπορεί να απαιτούν περισσότερο εντατική παρακολούθηση του αριθμού των κυττάρων στη γενική αίματος, του διαφορικού τύπου των κυττάρων και του αριθμού αιμοπεταλίων. Έχει παρατηρηθεί υποθρομβροειδισμός και υπερθρομβροειδισμός με τη χρήση προϊόντων ιντερφερόνης βήτα. Συνιστάται τακτικές δοκιμασίες θρομβοειδικής λειτουργίας σε ασθενείς με ιστορικό δυσλειτουργίας θρομβοειδούς ή όπως ενδείκνυται κλινικά. **Επιληπτική κρίση** Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, σε εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα εάν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παράγραφο 4.8). **Καρδιακή νόσος**

Έχει αναφερθεί επιδείνωση της καρδιακής νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη βήτα. Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α (125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες) και της ομάδας εικονικού φαρμάκου (7% σε κάθε ομάδα). Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α στη μελέτη ADVANCE. Παρ' όλα αυτά, ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική καρδιακή νόσο, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται για επιδείνωση της καρδιακής τους κατάστασης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα έναντι της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. Δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία έως και 2 έτη με υποδοριώδη χορηγούμενη πεγκιντερφερόνη βήτα-1α υποδεικνύουν ότι λιγότερο από 1% (5/715) ανέπτυξαν επίμονα εξουδερωτικά αντισώματα έναντι του τμήματος βήτα-1α ιντερφερόνης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. Τα εξουδερωτικά αντισώματα έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν την κλινική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ομάδας ιντερφερόνης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α δεν είχε εμφανή επίδραση στην ασφάλεια ή την κλινική αποτελεσματικότητα, παρότι η ανάλυση περιορίστηκε από την χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανοσογονικότητας. Τρία τους εκατό των ασθενών (18/681) ανέπτυξαν επίμονα αντισώματα στην ομάδα PEG της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. Στην κλινική μελέτη που διενεργήθηκε, η ανάπτυξη των αντισωμάτων έναντι της ομάδας PEG της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α δεν είχε εμφανή επίδραση στην ασφάλεια ή στην κλινική αποτελεσματικότητα [περιλαμβανομένου του ετησιοποιημένου ποσοστού υποτροπής, των βλαβών στη μαγνητική τομογραφία (MRI) και της εξέλιξης της αναπηρίας].

Ηπατική δυσλειτουργία Απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση κατά τη χορήγηση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης και εφιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση ιντερφερόνων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατική βλάβη (βλ. ενότητες 4.8 και 5.2).

Περιεχόμενο σε νάτριο Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λάβουν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α και κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια των υποτροπών. Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δραστικότητα των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 σε ανθρώπους και στα ζώα. Απαιτείται προσοχή όταν η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία έχουν «στενό» θεραπευτικό δείκτη και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την κάθαρσή τους, όπως π.χ. ορισμένες κατηγορίες αντιεπιληπτικών και αντικαταθλιπτικών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία **Κύηση** Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1.000) από μητρώα και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά καταδεικνύουν την μη ύπαρξη αυξημένου κινδύνου μειζώνων συγγενών ανωμαλιών κατόπιν έκθεσης σε ιντερφερόνη βήτα προ της σύλληψης ή παρόμοιας έκθεσης κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η διάρκεια έκθεσης κατά το πρώτο τρίμηνο δεν είναι βέβαιη, καθώς τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε περιπτώσεις όπου η χρήση ιντερφερόνης βήτα αντενδείκνυτο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η θεραπεία πιθανόν να διεκόπη όταν διαπιστώθηκε ή/και επιβεβαιώθηκε η εγκυμοσύνη. Η εμπειρία από περιπτώσεις έκθεσης κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι πολύ περιορισμένη. Με βάση δεδομένα από ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αυτόματης αποβολής. Ο κίνδυνος αυτόματης αποβολής σε έγκυες γυναικές που εκτίθενται σε ιντερφερόνη βήτα δεν μπορεί να αξιολογηθεί επαρκώς βάσει των δεδομένων που είναι διαθέσιμα επί του παρόντος, ωστόσο τα δεδομένα δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο μέχρι στιγμής. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτό κρίνεται κλινικά απαραίτητο.

Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη μεταφορά της ιντερφερόνης βήτα-1α στο γάλα θηλασμού, σε συνδυασμό με τα χημικά χαρακτηριστικά/τη φυσιολογία της ιντερφερόνης βήτα, δείχνουν ότι τα επίπεδα ιντερφερόνης βήτα-1α που απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα είναι αμελητέα. Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνώνητα/βρέφη. Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την περίοδο του θηλασμού.

Γονιμότητα Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σε πολύ υψηλές δόσεις, παρατηρήθηκαν επιδράσεις ανωορρηξίας σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α στη γονιμότητα των αρσενικών ζώων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανειθιμότητες ενέργειες **Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας** Οι πιο συχνές ανειθιμότητες ενέργειες φαρμάκου (σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης από το εικονικό φάρμακο) για την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α σε δόση 125 μικρογραμμάρων υποδοριώς κάθε 2 εβδομάδες ήταν ερύθημα της θέσης ένεσης, γριπώδης συνδρομή, πυρεξία, κεφαλαλγία, μυαλγία, ρίγη, άλγος της θέσης ένεσης, εξασθένηση, κνησμός της θέσης ένεσης και αρθραλγία. Η συχνότερα αναφερόμενη ανειθιμότητα ενέργεια που οδήγησε στην διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α 125 μικρογραμμάρια υποδοριώς κάθε 2 εβδομάδες ήταν η γριπώδης συνδρομή (<1%).

Λίστα των ανειθιμωμένων ενεργειών σε μορφή πίνακα, για χορήγηση μέσω της υποδορίας οδού Σε κλινικές μελέτες, συνολικά 1.468 ασθενείς έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α υποδοριώς για έως 278 εβδομάδες με μια συνολική έκθεση ισοδύναμη με 4.217 άτομα-έτη. 1.285 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 έτος, 1.124 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 2 έτη, 947 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 3 έτη και 658 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 4 έτη θεραπείας με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α. Η εμπειρία κατά την τυχαίοποιημένη, μη ελεγχόμενη φάση (έτος 2) της μελέτης ADVANCE και κατά τη μελέτη επέκτασης ATTAIN (η θεραπεία ελήφθη για έως 4 έτη) ήταν σύμφωνη με την εμπειρία από την 1 έτους, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάση της μελέτης ADVANCE. Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται οι ανειθιμότητες ενέργειες του φαρμάκου (συχνότητα εμφάνισης υψηλότερη από το εικονικό φάρμακο και με εύλογη πιθανότητα αιτιότητας) από 512 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α 125 μικρογραμμάρια υποδοριώς κάθε 2 εβδομάδες και 500 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για έως 48 εβδομάδες και από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι ανειθιμότητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται ως προτιμώμενοι όροι MedDRA σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA. Η συχνότητα εμφάνισης των παρακάτω ανειθιμωμένων ενεργειών εκφράζεται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες: - Πολύ συχνές (≥1/10) - Συχνές (≥1/100 έως <1/10) - Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) - Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) - Πολύ σπάνιες (<1/10.000) - Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 2: Σύνοψη των ανειθιμωμένων ενεργειών φαρμάκου σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Ανειθιμότητα ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Όχι συχνές
	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια περιλαμβανομένης της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/ του συστηματικού αιμολυτικού συνδρόμου*	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αγγειοοίδημα	Όχι συχνές
	Υπερευαισθησία	
	Αναφυλαξία ¹	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
	Επιληπτική κρίση	Όχι συχνές

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία [§] Κνησμός Κνίδωση	Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Αρθραλγία	Πολύ συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρωσικό σύνδρομο, σπειραματοσκλήρυνση	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριπώδης συνδρομή	Πολύ συχνές
	Πυρεξία	
	Ρίγη	
	Ερύθημα της θέσης ένεσης	
	Άλγος της θέσης ένεσης	
	Κνησμός της θέσης ένεσης	
	Εξασθένιση	
	Υπερθερμία	
	Φλεγμονή της θέσης ένεσης	
	Άλγος	
	Αιμάτωμα της θέσης ένεσης	
	Διόγκωση της θέσης ένεσης	
	Οίδημα της θέσης ένεσης	
	Εξάνθημα στη θέση ένεσης	
	Θερμότητα στη θέση ένεσης	
	Δυσχρωματισμός της θέσης ένεσης	Σπάνιες
Νέκρωση της θέσης ένεσης		
Παρακλινικές εξετάσεις	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	
	Γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	
	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	
	Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη	
	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, για χορήγηση μέσω της υποδόριας οδού. Συμπτώματα προσομοιάζοντα με γρίπη Γριπώδης συνδρομή παρουσιάστηκε στο 47% των ασθενών που έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες και στο 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη (π.χ. γριπώδης συνδρομή, ρίγη, υπερπυρεξία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία, άλγος, πυρεξία) ήταν υψηλότερη κατά την έναρξη της θεραπείας και γενικά μειώθηκε στο διάστημα των 6 πρώτων μηνών. Από τους ασθενείς που ανέφεραν συμπτώματα που προσομοιάζουν με γρίπη, το 90% τα περιέγραψε ως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Κανένα δεν θεωρήθηκε ως σοβαρής φύσης. Λιγότερο από 1% των ασθενών που έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης της μελέτης ADVANCE διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη. Μια ανοικτή μελέτη σε ασθενείς που άλλαξαν από θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα σε πεγκιντερφερόνη βήτα-1α αξιολόγησε την εμφάνιση και τη διάρκεια των συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με γρίπη και έχουν αντιμετωπιστεί με προφυλακτική αγωγή. Σε ασθενείς που εμφάνισαν συμπτώματα προσομοιάζοντα με γρίπη, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση ήταν 10 ώρες (διατεταρτημοριακό εύρος, 7 έως 16 ώρες) μετά την ένεση, και η διάμεση διάρκεια ήταν 17 ώρες (διατεταρτημοριακό εύρος, 12 έως 22 ώρες). Αντιδράσεις της θέσης ένεσης Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (π.χ. ερύθημα της θέσης ένεσης, άλγος, κνησμός ή οίδημα) αναφέρθηκαν από το 66% των ασθενών που έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες σε σύγκριση με το 11% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το ερύθημα της θέσης ένεσης ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη αντίδραση της θέσης ένεσης. Από τους ασθενείς που ανέφεραν αντιδράσεις της θέσης ένεσης, το 95% τις περιέγραψε ως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Ένας ασθενής από τους 1.468 ασθενείς που έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α σε κλινικές μελέτες παρουσίασε νέκρωση της θέσης ένεσης, η οποία υποχώρησε με την τυπική ιατρική θεραπεία. Ανωμαλίες στις ηπατικές τρανσαμινάσες Η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινάσεων ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η πλειονότητα των αυξήσεων των ενζύμων ήταν <3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN). Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (>5 φορές το ULN), αναφέρθηκαν σε 1% και <1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 2% και <1% των ασθενών που έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α, αντίστοιχα. Αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινάσεων του ορού σε συνδυασμό με αυξημένη χοληρυθρίνη παρατηρήθηκαν σε δύο ασθενείς που είχαν προϋπάρχουσες ανωμαλίες στις ηπατικές εξετάσεις πριν από τη λήψη πεγκιντερφερόνης βήτα-1α στις κλινικές δοκιμές. Και οι δύο περιπτώσεις υποχώρησαν με τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. Αιματολογικές διαταραχές Παρατηρήθηκαν μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων (WBC) <3,0 x 10⁹/l σε 7% των ασθενών που έλαβαν πεγκιντερφερόνη βήτα-1α και σε 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο μέσος αριθμός λευκοκυττάρων παρέμεινε εντός των φυσιολογικών ορίων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α. Οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων δεν σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων. Η συχνότητα εμφάνισης των δυνητικά κλινικά σημαντικών μειώσεων του αριθμού των λευκοκυττάρων (<0,5 x 10⁹/l) (<1%), του αριθμού των ουδετερόφιλων (≤1,0 x 10⁹/l) (<1%) και του αριθμού των αιμοπεταλίων (≤100 x 10⁹/l) (≤1%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δύο σοβαρές περιπτώσεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α: ένας ασθενής (<1%) παρουσίασε σοβαρή θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <10 x 10⁹/l), ένας άλλος ασθενής (<1%) παρουσίασε σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <0,5 x 10⁹/l). Και στους δύο ασθενείς οι αριθμοί των κυττάρων επανήλθαν μετά τη διακοπή της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. Ελαφρές μειώσεις στο μέσο αριθμό των ερυθροκυττάρων (RBC) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α. Η συχνότητα εμφάνισης των δυνητικά κλινικά σημαντικών μειώσεων του αριθμού των ερυθροκυττάρων (<3,3 x 10¹²/l) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αντιδράσεις υπεραισθησίας Αναφέρθηκαν συμβάντα υπεραισθησίας στο 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες και στο 14% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Λιγότεροι από 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α παρουσίασαν ένα σοβαρό συμβάν υπεραισθησίας (π.χ. αγγειοοίδημα, κνίδωση) και ανέφεραν σύντομα μετά τη θεραπεία με αντιισταμινικά και/ή κορτικοστεροειδή. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί σοβαρά

* Κατηγοριοποίηση επίσημησης για τα προϊόντα ιντερφερόνης βήτα (βλ. παράγραφο 4.4)

[†] Κατηγοριοποίηση επίσημησης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

[§] Κατηγοριοποίηση επίσημησης για τα προϊόντα ιντερφερόνης

¹ Ανεπιθύμητες ενέργειες που προήλθαν μόνο κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά

συμβάνα υπερευαίσθησίας, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αναφυλαξίας (συχρότητα μη γνωστή), μετά από τη χορήγηση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. **Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση** Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάνα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. **Ενδομυϊκή οδός χορήγησης** Σε μια ανοικτής επισημιασης, διασταυρούμενη μελέτη εντάχθηκαν 136 άτομα προκειμένου να αξιολογηθεί η βιοσυνδυαμια μεμονωμένων δόσεων 125 μικρογραμμιαρίων πεγκιντερφερόνης βήτα-1α που χορηγήθηκαν με υποδόρια και ενδομυϊκή ένεση σε υγιείς εθελοντές. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (με συχνότητα εμφάνισης >10% σε οποιοδήποτε από τα σκέλη) και στις δύο περιόδους θεραπείας ήταν ρίγη (35,6% στην ενδομυϊκή χορήγηση έναντι 26,9% στην υποδόρια), άλγος (22,0% στην ενδομυϊκή χορήγηση έναντι 14,2% στην υποδόρια), άλγος της θέσης ένεσης (11,4% στην ενδομυϊκή χορήγηση έναντι 14,9% στην υποδόρια), ερύθημα της θέσης ένεσης (2,3% στην ενδομυϊκή χορήγηση έναντι 25,4% στην υποδόρια) και κεφαλαλγία (35,6% στην ενδομυϊκή χορήγηση έναντι 41,0% στην υποδόρια). Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης αναφέρθηκαν με χαμηλότερη συχνότητα στην ενδομυϊκή χορήγηση (14,4%) σε σύγκριση με την υποδόρια (32,1%). Μη φυσιολογική πρωτεϊνή ούρων αναφέρθηκε σε 1/130 (0,8%) για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και σε 4/131 (3,1%) στην ομάδα ενδομυϊκής χορήγησης χωρίς οποιοσδήποτε σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επίπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε 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 Τηλ: +357 22608607 Φαξ: + 357 22608669 Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs
---	---

4.9 Υπερδοσολογία Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και θα πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, ανοσοδιεγερτικοί παράγοντες, ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB13 Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α είναι μια ιντερφερόνη βήτα-1α συζευγμένη με ένα μεμονωμένο γραμμικό μόριο 20.000 Da μεθοξυ-πολυ(αιθυλενογλυκόλης)-Ο-2-μεθυλοπροπιοναλδεΐδης (20 kDa mPEG-O-2-μεθυλοπροπιοναλδεΐδη) σε βαθμό υποκατάστασης 1 γραμμομορίου πολυμερούς/γραμμομόριο πρωτεΐνης. Το μέσο μοριακό βάρος είναι περίπου 44 kDa, από την οποία η πρωτεϊνική ομάδα αποτελεί περίπου τα 23 kDa. **Μηχανισμός δράσης** Δεν είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός δράσης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α στην σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ). Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α προσδένεται στον υποδοχέα ιντερφερόνης τύπου I στην επιφάνεια των κυττάρων και ενεργοποιεί μια ακολουθία ενδοκυττάρων συμβάντων που οδηγούν σε ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης που ανταποκρίνεται στην ιντερφερόνη. Οι βιολογικές επιδράσεις που μπορεί να διαμεσολαβούνται από την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α περιλαμβάνουν θετική ρύθμιση (*up-regulation*) των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. IL-4, IL-10, IL-27), αρνητική ρύθμιση (*down-regulation*) των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) και αναστολή της μετακίνησης των ενεργοποιημένων T κυττάρων κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ωστόσο, ενδέχεται να εμπλέκονται και πρόσθετοι μηχανισμοί. Δεν είναι γνωστό εάν ο μηχανισμός δράσης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α στην ΣΚΠ προκαλείται από την ίδια οδό (ή τις ίδιες οδούς) με αυτές των βιολογικών επιδράσεων που περιγράφηκαν πιο πάνω, επειδή η παθοφυσιολογία της ΣΚΠ είναι μερικώς μόνο κατανοητή. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις** Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α είναι μια ιντερφερόνη βήτα-1α συζευγμένη με ένα μεμονωμένο, γραμμικό μόριο μεθοξυ-πολυ(αιθυλενογλυκόλης) 20 kDa στην α -αμινομάδα του αμινοτελικού αμινοξικού καταλοίπου. Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια φυσικών πρωτεϊνών που επάγονται από τα κύτταρα ως απάντηση σε βιολογικά και χημικά ερεθίσματα και διαμεσολαβούν πολυάριθμες κυτταρικές ανταποκρίσεις οι οποίες κατηγοριοποιούνται ως αντικές, αντιπολλαπλασιαστικές και ανοσορρυθμιστικές. Οι φαρμακολογικές ιδιότητες της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α συνάδουν

με αυτές της ιντερφερόνης βήτα-1α και πιστεύεται ότι προκαλούνται από το πρωτεϊνικό τμήμα του μορίου. Οι φαρμακοδυναμικές ανταποκρίσεις αξιολογήθηκαν με μέτρηση της επαγωγής των γονιδίων που ανταποκρίνονται στην ιντερφερόνη, περιλαμβανομένων αυτών που κωδικοποιούν την 2',5'ολιγοαδενυλική συνδεσμία (2',5'-OAS), την πρωτεΐνη A αντίστασης σε μυξοϊούς (MxA) και αρκετές χυμοκίνες και κυτταροκίνες, όπως την νεοπτερίνη (D-ερυθρο-1, 2, 3-τριυδροξυπροπιλοπτερίνη), ένα προϊόν του ενζύμου GTP-κυκλοδρόληση I που επάγεται από την ιντερφερόνη. Η γονιδιακή επαγωγή σε υγιείς ανθρώπους ήταν μεγαλύτερη αναφορικά με το μέγιστο επίπεδο και την έκθεση (εμβασδών υπό την καμπίλη δράσης) την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α σε σχέση με τη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα-1α (IM), όταν χορηγήθηκαν και οι δύο με την ίδια δόση ανά δραστικότητα (6 MIU). Η διάρκεια αυτής της ανταποκρίσης διατηρήθηκε και παρατάθηκε για την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α, με αυξήσεις που ανιχνεύθηκαν έως και 15 ημέρες σε σύγκριση με τις 4 ημέρες για την μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα-1α. Αυξημένες συγκεντρώσεις νεοπτερίνης παρατηρήθηκαν τόσο σε υγιείς συμμετέχοντες όσο και σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη βήτα-1α, με διατηρημένη και παρατεταμένη αύξηση επί 10 ημέρες σε σύγκριση με 5 ημέρες που παρατηρήθηκε κατά τη χορήγηση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης βήτα-1α. Οι συγκεντρώσεις νεοπτερίνης επιστρέφουν στα αρχικά επίπεδα μετά το μεσοδιάστημα χορήγησης δόσεων, διάρκειας δύο εβδομάδων. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μέσω της υποδόριας οδού** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α εκτιμήθηκε με έλεγχο εικονικού φαρμάκου κατά το πρώτο έτος της 2-ετούς τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής κλινικής μελέτης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα, διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (μελέτη ADVANCE). 1.512 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν δόση 125 μικρογραμμιαρίων πεγκιντερφερόνης βήτα-1α με υποδόρια ένεση κάθε 2 (n=512) ή 4 (n=500) εβδομάδες έναντι εικονικού φαρμάκου (n=500). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπών (*annualised relapse rate*, ARR) στη διάρκεια 1 έτους. Ο σχεδιασμός της μελέτης και τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας/ασφάλειας που να συγκρίνουν άμεσα την πεγκυλιωμένη με τη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα-1α ή από ασθενείς που εναλλάσσουν αγωγή από μη πεγκυλιωμένη σε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και αντιστρόφως.

Πίνακας 3: Σχεδιασμός της μελέτης

Σχεδιασμός της μελέτης	
Ιστορικό νόσου	Ασθενείς με υποτροπιάζουσα, διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, με τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των τελευταίων 3 ετών και 1 υποτροπή κατά το προηγούμενο έτος, με βαθμολογία EDSS \leq 5,0.
Παρακολούθηση	1 έτος
Πληθυσμός της μελέτης	83% ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν 47% \geq 2 υποτροπές κατά το τελευταίο έτος 38% τουλάχιστον 1 Gd+ βλάβη κατά την αρχική αξιολόγηση 92% \geq 9 T2 βλάβες κατά την αρχική αξιολόγηση 16% EDSS \geq 4 17% είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη	
Μέση ηλικία (έτη)	37
Μέση/Διάμεση διάρκεια της νόσου (έτη)	3,6/2,0
Μέσος αριθμός υποτροπών εντός των τελευταίων 3 ετών	2,5
Μέση βαθμολογία EDSS κατά την έναρξη	2,5

EDSS: expanded disability status scale (διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας)

Gd+: gadolinium-enhancing (που προσλαμβάνει γαδολίνιο)

Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α, χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες μείωσε σημαντικά την ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπής (ARR) κατά 36% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,0007$) στο ένα έτος (Πίνακας 4), με σύμφωνες μειώσεις του ARR να παρατηρούνται στις υποομάδες που καθορίζονται από δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση. Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α μείωσε επίσης σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής κατά 39% ($p=0,0003$), τον κίνδυνο παρατεταμένης εξέλιξης της αναπηρίας που επιβεβαιώνεται στις 12 εβδομάδες κατά 38% ($p=0,0383$) και στις 24 εβδομάδες (ανάλυση post-hoc) κατά 54% ($p=0,0069$), τον αριθμό νέων ή μεγεθυμένων βλαβών T2 κατά 67% ($p<0,0001$), τον αριθμό των βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά 86% ($p<0,0001$) και τον αριθμό των νέων υπόπυκνων T1 βλαβών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 53% ($p<0,0001$). Από τους 6 μήνες παρατηρήθηκε επίδραση της θεραπείας με την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες να καταδεικνύει μείωση κατά 61% ($p<0,0001$) σε νέες ή μεγεθυμένες βλάβες T2, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στα τελικά σημεία υποτροπής και MRI το δοσολογικό σχήμα πεγκιντερφερόνη βήτα-1α 125 μικρογραμμάρια κάθε δύο εβδομάδες κατέδειξε μια αριθμητικά μεγαλύτερη επίδραση θεραπείας σε σχέση με το δοσολογικό σχήμα πεγκιντερφερόνη βήτα-1α κάθε τέσσερις εβδομάδες κατά το έτος 1. Τα αποτελέσματα στη διάρκεια 2 ετών επιβεβαίωσαν ότι η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε και μετά το πρώτο έτος της ελεγχόμενης μελέτης με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που εκτέθηκαν στην πεγκιντερφερόνη βήτα-1α κάθε 2 εβδομάδες κατέδειξαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις σε σχέση με τους ασθενείς που εκτέθηκαν στην πεγκιντερφερόνη βήτα-1α κάθε 4 εβδομάδες στη διάρκεια 2 ετών, σε μια ανάλυση post-hoc με τελικά σημεία που περιελάμβαναν το ARR (24%, $p=0,0209$), τον κίνδυνο υποτροπής (24%, $p=0,0212$), τον κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας με επιβεβαίωση στις 24 εβδομάδες (36%, $p=0,0459$) και τελικά σημεία MRI (νέες/μεγεθυμένες βλάβες T2 60%, Gd+ βλάβες 71% και νέες T1 υπόπυκνες βλάβες 53%. Το p ήταν $<0,0001$ για όλα). Στη μελέτη επέκτασης ATTAIn, η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα με την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α διατηρήθηκε με συνεχή θεραπεία έως 4 έτη, όπως φαίνεται από τις κλινικές μετρήσεις και τις μετρήσεις MRI της δραστηριότητας της νόσου ΣΚΠ. Από ένα σύνολο 1.468 ασθενών, 658 ασθενείς συνέχισαν για τουλάχιστον 4 έτη θεραπεία με την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α. Τα αποτελέσματα για αυτήν τη μελέτη εμφανίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Κλινικά αποτελέσματα και αποτελέσματα MRI

	Εικονικό φάρμακο	Πεγκιντερφερόνη βήτα-1α 125 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες	Πεγκιντερφερόνη βήτα-1α 125 μικρογραμμάρια κάθε 4 εβδομάδες
Κλινικά τελικά σημεία			
N	500	512	500
Ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπής	0,397	0,256	0,288
Αναλογία ποσοστού 95% CI Τιμή p		0,64 0,50 – 0,83 $p=0,0007$	0,72 0,56 – 0,93 $p=0,0114$
Ποσοστό των ασθενών που υποτροπίασαν	0,291	0,187	0,222
HR 95% CI Τιμή p		0,61 0,47 – 0,80 $p=0,0003$	0,74 0,57 – 0,95 $p=0,020$
Ποσοστό με εξέλιξη αναπηρίας επιβεβαιωμένη στις 12 εβδομάδες*	0,105	0,068	0,068
HR 95% CI Τιμή p		0,62 0,40 – 0,97 $p=0,0383$	0,62 0,40 – 0,97 $p=0,0380$

Ποσοστό με εξέλιξη αναπηρίας επιβεβαιωμένη στις 24 εβδομάδες*	0,084	0,040	0,058
HR 95% CI Τιμή p		0,46 (0,26 – 0,81) $p=0,0069$	0,67 (0,41 – 1,10) $p=0,1116$
Τελικά σημεία MRI			
N	476	457	462
Μέσος [Διάμεσος] αριθμός νέων ή μεγεθυμένων υπέρπυκνων βλαβών T2 (εύρος)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
μέση αναλογία βλάβης (95% CI) Τιμή p		0,33 (0,27, 0,40) $p\leq 0,0001$	0,72 (0,60, 0,87) $p=0,0008$
Μέσος [Διάμεσος] αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο (εύρος)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% μείωση έναντι του εικονικού φαρμάκου Τιμή p		86 $p<0,0001$	36 $p=0,0738$
Μέσος [Διάμεσος] αριθμός νέων υπόπυκνων T1 βλαβών (εύρος)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% μείωσης έναντι του εικονικού φαρμάκου Τιμή p		53 $p<0,0001$	18 0,0815

HR: Αναλογία κινδύνου

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης

* Ως παρατεταμένη εξέλιξη της αναπηρίας ορίστηκε η αύξηση τουλάχιστον 1 βαθμού από την αρχική κλίμακα EDSS ≥ 1 ή η αύξηση 1,5 βαθμών για ασθενείς με αρχική EDSS 0 που διατηρήθηκε για 12/24 εβδομάδες.

[^]n=477

Ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία για τη ΣΚΠ δεν περιελήφθηκαν στη μελέτη. Υποομάδες ασθενών με υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου ορίστηκαν από την υποτροπή και τα κριτήρια MRI όπως αναφέρονται παρακάτω, με τα ακόλουθα αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα: - Για ασθενείς με ≥ 1 υποτροπή κατά το προηγούμενο έτος και ≥ 9 βλάβες T2 ή ≥ 1 βλάβη Gd+ ($n=1401$), η ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπής στο 1 έτος ήταν 0,39 για το εικονικό φάρμακο, 0,29 για την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α κάθε 4 εβδομάδες και 0,25 για την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α κάθε 2 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα σε αυτή την υποομάδα ήταν σύμφωνα με αυτά του συνολικού πληθυσμού. - Για ασθενείς με ≥ 2 υποτροπές κατά το προηγούμενο έτος και τουλάχιστον 1 βλάβη Gd+ ($n=273$), η ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπής στο 1 έτος ήταν 0,47 για το εικονικό φάρμακο, 0,35 για την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α κάθε 4 εβδομάδες και 0,33 για την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α κάθε 2 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα σε αυτή την υποομάδα ήταν αριθμητικά σύμφωνα με αυτά του συνολικού πληθυσμού αλλά όχι στατιστικά σημαντικά. *Μελέτη βιοϊσοδυναμίας ενδομυϊκής και υποδόριας οδού χορήγησης* Σε μια ανοικτή επισήμανση, διασταυρούμενη μελέτη εντάχθηκαν 136 άτομα προκειμένου να αξιολογηθεί η βιοϊσοδυναμία

μεμονωμένες δόσεις 125 μικρογραμμιαρίων Plegridy που χορηγήθηκαν με υποδέρια και ενδομυϊκή ένεση σε υγιείς εθελοντές. Μετά τη χορήγηση 125 μικρογραμμιαρίων πεγκιντερφερόνης βήτα-1α ενδομυϊκώς και υποδέρια, η συγκέντρωση της νεοπεπρίνης στον ορό, ενός δείκτη της δραστηριότητας της ιντερφερόνης βήτα, μετρήθηκε για φαρμακοδυναμική (ΦΔ) ανάλυση. Μετά από μεμονωμένες δόσεις 125 μικρογραμμιαρίων πεγκιντερφερόνης βήτα-1α υποδέρια χορηγούμενης ή 125 μικρογραμμιαρίων πεγκιντερφερόνης βήτα-1α ενδομυϊκώς χορηγούμενης, τα προφίλ της συγκέντρωσης της νεοπεπρίνης στον ορό συναρτίζονται με τον χρόνο ήταν παρόμοια, με επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων (E_{max}) σε διάμεσο E_{max} 40,1 ωρών και 44,0 ωρών, αντίστοιχα. Οι γεωμετρικοί μέσοι των επιπέδων της νεοπεπρίνης αυξήθηκαν από τις αρχικές τιμές στη μέγιστη συγκέντρωση με παρόμοιο τρόπο μεταξύ των 2 οδών ένεσης, με αύξηση από 8,0 έως 22,6 nmol/l για την υποδέρια οδό, και από 8,1 έως 23,2 nmol/l για την ενδομυϊκή οδό. Η συνολική συστηματική έκθεση στη νεοπεπρίνη ($EAUC_{0-336h}$ και $EAUC_{0-504h}$) ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ των 2 οδών χορήγησης. Δεδομένου ότι καταδείχθηκε βιοισοδυναμία μεταξύ της ενδομυϊκής και της υποδέριας οδού χορήγησης, αναμένεται ότι η ενδομυϊκή και η υποδέρια χορηγούμενη πεγκιντερφερόνη βήτα-1α θα έχουν παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Plegridy σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Ο χρόνος ημίσειας ζωής της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α στον ορό είναι παρατεταμένος σε σύγκριση με τη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα-1α. Η συγκέντρωση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α στον ορό ήταν ανάλογη της δόσης στο εύρος 63 έως 188 μικρογραμμιαρίων, όπως παρατηρήθηκε σε μελέτη με μια μεμονωμένη δόση και σε μια μελέτη με πολλαπλές δόσεις σε υγιείς συμμετέχοντες. Η φαρμακοκινητική που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας ήταν σύμφωνη με αυτή που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. **Απορρόφηση** Μετά από την υποδέρια χορήγηση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, η μέγιστη συγκέντρωση επιτεύχθηκε μεταξύ 1 και 1,5 ημέρες μετά τη δόση. Η παρατηρήσιμη C_{max} (μέση τιμή±SE) ήταν 280 ± 79 ng/ml μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης 125 μικρογραμμιαρίων κάθε δύο εβδομάδες. Η υποδέρια χορήγηση πεγκιντερφερόνης βήτα-1α οδήγησε σε τιμές περίπου 4, 9 και 13 φορές υψηλότερης έκθεσης (AUC_{0-68h}) και σε περίπου 2-, 3,5- και 5 φορές υψηλότερη C_{max} μετά από μεμονωμένες δόσεις 63 (6MIU), 125 (12MIU) και 188 (18 MIU) μικρογραμμιαρίων, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ενδομυϊκή χορήγηση 30 (6MIU) μικρογραμμιαρίων μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης βήτα-1α. **Κατανόηση** Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων 125 μικρογραμμιαρίων κάθε δύο εβδομάδες με υποδέρια χορήγηση, ο όγκος κατανομής μη διορθωμένος για τη βιοδιαθεσιμότητα (μέση τιμή±SE) ήταν 481 ± 105 l. **Βιομετασχηματισμός και αποβολή** Η νεφρική κάθαρση (μέσω των ούρων) πιθανολογείται ότι είναι η κύρια οδός απέκκρισης για την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α. Η διαδικασία ομοιοπολικής σύνθεσης μιας ομάδας PEG σε μια πρωτεΐνη μπορεί να αλλάξει τις *in vivo* ιδιότητες της μη τροποποιημένης πρωτεΐνης, περιλαμβανομένης της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης και της μειωμένης πρωτεόλυσης, παρατείνοντας με αυτό τον τρόπο το χρόνο ημίσειας ζωής στην κυκλοφορία. Αντίστοιχα, ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερος από αυτόν της μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης βήτα-1α σε υγιείς εθελοντές. Στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, ο χρόνος $t_{1/2}$ (μέση τιμή±SE) της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α ήταν 78 ± 15 ώρες σε σταθερή κατάσταση. Η μέση κάθαρση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε σταθερή κατάσταση ήταν 4,1 ± 0,4 l/hr. **Ειδικό πληθυσμό Ηλικιωμένοι ασθενείς** Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένη. Ωστόσο, αποτελέσματα από έναν πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης (σε ασθενείς έως 65 ετών) υποδηλώνουν ότι η ηλικία δεν επδρά στην κάθαρση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. **Νεφρική δυσλειτουργία** Μια μελέτη μεμονωμένης δόσης σε υγιείς συμμετέχοντες και σε συμμετέχοντες με νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων βαθμών (ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου) κατέδειξε σταδιακή αύξηση στο AUC (13-62%) και τη C_{max} (42-71%) σε συμμετέχοντες με ήπια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 έως <80 ml/min/1,73m²), μέτρια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 30 έως <50 ml/min/1,73m²) και σοβαρή (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <30 ml/min/1,73m²) νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης >80 ml/min/1,73m²). Οι

ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που απαιτούσαν 2-3 φορές αιμοκάθαρση την εβδομάδα παρουσίασαν παρόμοιο AUC και C_{max} σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε κάθε αιμοκάθαρση μειώνεται η συγκέντρωση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α κατά περίπου 24%, υποδηλώνοντας ότι η αιμοκάθαρση απομακρύνει μερικώς την πεγκιντερφερόνη βήτα-1α από τη συστηματική κυκλοφορία. **Ηπατική λειτουργία** Η φαρμακοκινητική της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. **Φύλο** Δεν διαπιστώθηκε επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. **Φύλη** Η φύλη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. **Μελέτη βιοισοδυναμίας ενδομυϊκής και υποδέριας οδού χορήγησης Τα φαρμακοδυναμικά (ΦΚ) προφίλ** μετά από μεμονωμένες δόσεις 125 μικρογραμμιαρίων πεγκιντερφερόνης βήτα-1α χορηγούμενης ενδομυϊκώς και 125 μικρογραμμιαρίων πεγκιντερφερόνης βήτα-1α χορηγούμενης υποδέρια σε υγιείς εθελοντές ήταν παρόμοια, με επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων 40,0 ώρες μετά τη δόση (τόσο υποδέρια όσο και ενδομυϊκή), και με τιμές $t_{1/2}$ 97,1 ωρών και 79,1 ωρών, αντίστοιχα. Η στατιστική ανάλυση των C_{max} και AUC_{0-} κατέδειξε περαιτέρω βιοισοδυναμία μεταξύ των 125 μικρογραμμιαρίων πεγκιντερφερόνης βήτα-1α χορηγούμενης ενδομυϊκώς και υποδέρια, και Η αναλογία των γεωμετρικών μέσων (διάστημα εμπιστοσύνης 90%) για την ενδομυϊκή χρήση έναντι της υποδέριας ως προς την C_{max} ήταν 1,08 (0,98 έως 1,20) και 1,09 (1,02 έως 1,16) ως προς την AUC_{0-} . Αυτές οι τιμές εμπήχον εντός του καθορισμένου εύρους ισοδυναμίας 0,80 έως 1,25. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια Τοξικότητα** Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδέρια χορήγηση πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε πθήκους *rhesus* σε δόσεις έως και 400 φορές (με βάση την έκθεση, AUC) υψηλότερες από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση, δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις εκτός από τις γνωστές ήπιες φαρμακολογικές αντιδράσεις των πθήκων *rhesus* στην ιντερφερόνη βήτα-1α μετά από την πρώτη και τη δεύτερη εβδομαδιαία δόση. Οι μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις περιορίστηκαν στις 5 εβδομάδες επειδή η έκθεση μειωνόταν σημαντικά από τις 3 εβδομάδες και έπειτα λόγω του σχηματισμού αντισωμάτων κατά του φαρμάκου από τους πθήκους *rhesus* έναντι της ανθρωπικής ιντερφερόνης βήτα-1α. Συνεπώς η μακροχρόνια ασφάλεια της χρόνιας χορήγησης της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε ασθενείς, δεν μπορεί να αξιολογηθεί με βάση τις μελέτες αυτές. **Μεταλλαξιμότητα** Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α δεν ήταν μεταλλαξιγόνος όταν ελέγχθηκε σε δοκιμασία *in vitro* βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης (Ames) και δεν προκάλεσε θραύση των χρωμοσωμάτων σε μία *in vitro* ανάλυση σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. **Καρκινογένεση** Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α δεν έχει ελεγχθεί για καρκινογονικότητα σε ζώα. Με βάση τη γνωστή φαρμακολογία της ιντερφερόνης βήτα-1α και την κλινική εμπειρία με την ιντερφερόνη βήτα, η πιθανότητα καρκινογονικότητας αναμένεται να είναι χαμηλή. **Τοξικότητα στην αναπαραγωγή** Η πεγκιντερφερόνη βήτα-1α δεν έχει ελεγχθεί για τοξικότητα στην αναπαραγωγή σε έγκυα ζώα. Έχουν διενεργηθεί μελέτες γονιμότητας και ανάπτυξης σε πθήκους *rhesus* με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα-1α. Σε πολύ υψηλές δόσεις, παρατηρήθηκαν επιδράσεις ανωορρηξίας και αποβολής σε ζώα. Δεν διατίθενται πληροφορίες σχετικά με τη δυνητική επίδραση της πεγκιντερφερόνης βήτα-1α στη γονιμότητα των αρσενικών. Με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης πεγκιντερφερόνης βήτα-1α σε σεξουαλικά ώριμους θηλυκούς πθήκους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη διάρκεια του έμηνου κύκλου και στα επίπεδα της προγεστερόνης. Παρατηρήθηκε αναστρεψιμότητα των επιδράσεων στη διάρκεια του έμηνου κύκλου. Η εγκυρότητα εφαρμογής αυτών των μη κλινικών δεδομένων σε ανθρώπους είναι άγνωστη. Δεδομένα από μελέτες με άλλες ουσίες ιντερφερόνης βήτα δεν κατέδειξαν τερατογόνο δυναμικό. Είναι περιορισμένες οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της ιντερφερόνης βήτα-1α κατά την περιγεννητική και τη μεταγεννητική περίοδο. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Νάτριο οξικό τριβοδικό, Παγόμορφο οξικό οξύ, Αργινίνη υδροχλωρική, Πολυσορβικό 20, Υδρωχλωρικό οξύ, ενόσμια **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 3 χρόνια. Το Plegridy για υποδέρια ή ενδομυϊκή χορήγηση φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για έως 30 ημέρες εκτός διατρητικής μακράς από φως. Εάν το Plegridy βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 ημέρες, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ή να απορριφθεί. Εάν δεν είναι σαφές εάν το Plegridy έχει διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου για 30 ημέρες ή περισσότερες, θα πρέπει να απορριφθεί. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Βλ. παράγραφο 6.3 για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη Προγεμισμένη σύριγγα/προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (υποδόρια χρήση) Προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml από γυαλί (Τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης βρωμοβουτυλίου και θερμοπλαστικό και άκαμπτο προστατευτικό βελόνας από πολυπροπυλένιο, η οποία περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Στη σύριγγα είναι προσαρτημένη μια βελόνα 29 gauge, 0,5 ιντσών. Μια προγεμισμένη σύριγγα Plegridy περιέχεται μέσα σε μια αναλώσιμη, μίας χρήσης, συσκευή έγχυσης τύπου πέννας με λειτουργία ελατηρίου που ονομάζεται συσκευή τύπου πέννας Plegridy. Η σύριγγα μέσα στην συσκευή τύπου πέννας είναι μια προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml από γυαλί (Τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης βρωμοβουτυλίου και θερμοπλαστικό και άκαμπτο προστατευτικό βελόνας από πολυπροπυλένιο, η οποία περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Στη σύριγγα είναι προσαρτημένη μια βελόνα 29 gauge, 0,5 ιντσών. **Συσκευασίες** Η Συσκευασία Έναρξης του Plegridy περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα των 63 μικρογραμμάρων (σύριγγα με πορτοκαλί επισήμανση, 1^η δόση) και 1 προγεμισμένη σύριγγα των 94 μικρογραμμάρων (σύριγγα με μπλε επισήμανση, 2^η δόση) σε σφραγισμένους πλαστικούς δίσκους. Η Συσκευασία Έναρξης της συσκευής τύπου πέννας Plegridy περιέχει 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 63 μικρογραμμάρων (συσκευή τύπου πέννας με πορτοκαλί επισήμανση, 1^η δόση) και 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 94 μικρογραμμάρων (συσκευή τύπου πέννας με μπλε επισήμανση, 2^η δόση) σε προστατευτικό πλαστικό δίσκο. Κουτί δύο ή έξι προγεμισμένων συριγγών των 125 μικρογραμμάρων (σύριγγες με γκρι επισήμανση) σε σφραγισμένους πλαστικούς δίσκους. Κουτί δύο προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας των 125 μικρογραμμάρων (συσκευές τύπου πέννας με γκρι επισήμανση) σε προστατευτικό πλαστικό δίσκο. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας των 125 μικρογραμμάρων (συσκευές τύπου πέννας με γκρι επισήμανση). Η συσκευασία περιέχει 3 εσωτερικά χάρτινα κουτιά. Κάθε εσωτερικό χάρτινο κουτί περιέχει 2 συσκευές τύπου πέννας σε προστατευτικό πλαστικό δίσκο. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **Προγεμισμένη σύριγγα (ενδομυϊκή χρήση)** Προγεμισμένη σύριγγα Luer-Lok του 1 ml από γυαλί (Τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης βρωμοβουτυλίου, η οποία περιέχει 0,5 ml διαλύματος και παρέχεται μαζί με βελόνα 23 gauge, 1,25 ιντσών. Μια μεμονωμένη προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,5 ml διαλύματος Plegridy που περιέχει 125 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης βήτα-1α. Κουτί δύο ή έξι προγεμισμένων συριγγών των 125 μικρογραμμάρων σε σφραγισμένους πλαστικούς δίσκους. Μπορεί να μην κυκλοφορούν

όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Οι προγεμισμένες σύριγγες (για ενδομυϊκή και υποδόρια χορήγηση) και οι συσκευές τύπου πέννας (για υποδόρια χορήγηση) Plegridy προορίζονται για μόνο μία χρήση. Πριν από τη χρήση, ελέγξτε τη δοσολογική μορφή που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Δεν θα πρέπει να έχει ρωγμές ή να έχει υποστεί ζημιά, και το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο και να μην περιέχει σωματίδια. Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα ή συσκευή τύπου πέννας Plegridy που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, θα πρέπει να αφήνεται να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 30°C) για περίπου 30 λεπτά. Μη χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για να θερμάνετε την προγεμισμένη σύριγγα ή συσκευή τύπου πέννας Plegridy. Η τιτλοποίηση των δόσεων του Plegridy για ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία περιγράφεται στην παράγραφο 4.2. **Προγεμισμένη σύριγγα/προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (υποδόρια χρήση)** Οι ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με Plegridy μέσω υποδόριας χορήγησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν συσκευασίες έναρξης. **Προγεμισμένη σύριγγα (ενδομυϊκή χρήση)** Οι ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με Plegridy μέσω ενδομυϊκής χορήγησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν εξαρτήματα Τιτλοποίησης Plegridy, τα οποία μπορούν να προσαρτηθούν στη σύριγγα για να περιορίσουν τη δόση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Ολλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/14/934/001, EU/1/14/934/002, EU/1/14/934/003, EU/1/14/934/004, EU/1/14/934/005, EU/1/14/934/006, EU/1/14/934/007, EU/1/14/934/008 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιουλίου 2014, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Μαρτίου 2019 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 12/2020 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση. **ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΤΙΜΗ:** (N.T.): PLEGRIDY IN.SO.PFP (63+94)mcg/0,5ML(1P FPx63mcg+1PFPx94mcg): 408,21€, PLEGRIDY IN.SO. PFP 125mcg/0,5ML BTx2PEN: 543,60€



Λεωφόρος Κηφισίας 274, 152 32, Χαλάνδρι
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6896619
E-mail: info@genesishpharma.com
www.genesishpharma.com

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΙΣΤΟΤΗΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Κάθε ml περιέχει 150 mg natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρώπινο αντι-α4-ιντεγρίνη που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυσό μιας τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Ενέσιμο διάλυμα (ένεση) Άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, ελαφρώς ιβρίζον ή/ως ιβρίζον διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΘΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το Tysabri ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών: - Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (Disease Modifying Therapy, DMT) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους εκπτώσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). ή - Ασθενείς με ταχείως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος και 1 ή περισσότερες Gd προλαμπάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία (MRI) 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 θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, με γκάιρη πρόβαση σε μαγνητική τομογραφία. Δε συνιστάται η θεραπεία κατ' οίκον. Η χορήγηση πρέπει να γίνεται από επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πρώιμα σημεία και συμπτώματα Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους, ιδιαίτερα για τον αυξημένο κίνδυνο της PML και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντίδρασεων υπερευαίσθησης και πρόβαση σε μαγνητική τομογραφία. Τα δεδομένα για την υποδορία μορφή στον πρωτοθεραπευόμενο με Tysabri πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4). Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μιτοζαντρίνη, κυκλοσποραμίνη, 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, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι (βλ. παράγραφο 4.4). Δοσολογία Η συστάσιμη δόση για την υποδορία χορήγηση είναι 300 mg κάθε 4 εβδομάδες. Καθώς κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 150 mg natalizumab, πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή δύο προγεμισμένες σύριγγες. Η συνεχής της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάσει προσεκτικά σε ασθενείς που δε δίνουν σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών. Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση) 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 ενδοχόμενου οφέλους και κινδύνου. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML, όπως η διάρκεια της θεραπείας, η χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού John Cunningham (JCV) (βλ. παράγραφο 4.4). **Επαναχορήγηση** Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης (για την ασφάλεια, βλ. παράγραφο 4.4). Ομοιοδότηση αλλαγής στην οδό χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 εβδομάδες μετά την προηγούμενη δόση. **Ειδική πληθυσμιακή Ηλικιωμένοι** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1. **Τρόπος χορήγησης** Για υποδορία ένεση από επαγγελματίες υγείας. Θα πρέπει να χορηγούνται δύο προγεμισμένες σύριγγες (συνολική δόση 300 mg), η μία μετά την άλλη χωρίς σημαντική καθυστέρηση. Η δεύτερη ένεση θα πρέπει να χορηγείται το αργότερο 30 λεπτά μετά την πρώτη ένεση. Τα κατάλληλα σημεία για την εκτέλεση της υποδόριας ένεσης είναι ο μπρός, η κοιλιά ή η οπίσθια πλευρά του άνω βραχίονα. Η ένεση δεν θα πρέπει να γίνεται σε περιοχή του σώματος όπου το δέρμα είναι ερεθισμένο, ερυθρό, μολυσμένο, μολυσμένο ή έχει ουλές. Κατά την αφαίρεση της σύριγγας από το σημείο της ένεσης, θα πρέπει να αφίσσετε το έμβολο ενώ τραβήτε τη βελόνα έξω. Αφίρνοντας το έμβολο, ο μηχανισμός κάλυψης της βελόνας θα καλύψει τη βελόνα. Η δεύτερη ένεση θα πρέπει να απέχει περισσότερο από 3 εκατοστά από την πρώτη θέση ένεσης (βλ. οδηγίες χορήγησης στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδοριών ενέσεων και για 1 ώρα μετά, για σημεία και συμπτώματα αντίδρασεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαίσθησης. Για τις πρώτες 6 δόσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της ένεσης και για 1 ώρα μετά, για σημεία και συμπτώματα αντίδρασεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαίσθησης. Μετά από αυτό, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, ο χρόνος παρακολούθησης για 1 ώρα μετά την ένεση μπορεί να μειωθεί ή να απαλειφθεί με βάση την κλινική εκτίμηση, εάν οι ασθενείς δεν έχουν παρουσιάσει αντιδράσεις από την ένεση. Το Tysabri 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα δεν προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω υποδόριας ένεσης.

4.3 Αντενδείξεις Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαριακών λοιμωξών, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κακοήθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνο. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση λιχνολογίας** Προκειμένου να βελτιωθεί η ικανοποιητικότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML μιας ευκαριακής λοιμώξης που οφείλεται στον ιό JC, ο οποίος μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρος ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο ιός JC προκαλεί επίσης JCV νευροπάθεια στον κοκκιώδη κυτταρικό (granule cell neuropathy, GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML: • Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC. • Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. • Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ασθενείς βητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι βητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) διατρέχουν σημαντικό υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με natalizumab και είναι βητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές, το επίπεδο της αντισωματικής ανταπόκρισης έναντι του ιού JC (δεικτής) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που είναι βητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC, η χορήγηση δόσεων natalizumab με εκτεταμένο μεσοδιάστημα (μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης δόσεων περίπου 6 εβδομάδων) δεικνύει ότι σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML σε σύγκριση με την εγκεκριμένη χορήγηση δόσεων. Εάν χρησιμοποιηθεί χορήγηση δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα, απαιτείται προσοχή γιατί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα δεν έχει τεκμηριωθεί και η αντίστοιχη σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι επί του παρόντος γνωστή (βλ. παράγραφο 5.1). Η μείωση του κινδύνου εμφάνισης PML βασίζεται σε δεδομένα από την ενδοφλέβια οδό χορήγησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα ούτε για την ασφάλεια ούτε για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα μέσω υποδόριας οδού χορήγησης. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατεβυθνήσιες Οδηγίες Διαχείρισης. Ασθενείς που θεωρούνται υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνεχίσουν αυτή τη θεραπεία μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατεβυθνήσιες Οδηγίες Διαχείρισης. **Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC** Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC παρέχουν υποστηρικτικές πληροφορίες για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως μια νέα λοιμώξη από τον ιό JC, κωμαίνουμη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φτάσουν στο σημείο θεραπείας των 2 ετών. Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του ιού JC (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης/ανταλλαγής πλάσματος (PLEX) ή ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIG) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του ιού JC στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού JC σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αφαίρεσης των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIG (δηλαδή 6 μήνες = 5x χρόνος ημίσειας ζωής για ανοσοσφαιρίνη). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του ιού JC, βλέπε τις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατεβυθνήσιες Οδηγίες Διαχείρισης. **Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML** Πριν την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί ετήσιας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότερη παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύντομο πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής: - Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλαδή είναι βητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία), ή - Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντισωμάτων έναντι του ιού JC που έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Τα πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για περισσότερο από 2 έτη (βλέπε τις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατεβυθνήσιες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες στη συγκεκριμένη θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν). Το ενδοχόμενο εμφάνισμα PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιασδήποτε ασθενούς με ΠΣ που λαμβάνει natalizumab ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML με βάση τη μαγνητική τομογραφία και θετικό DNA του ιού JC στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατεβυθνήσιες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση του κινδύνου της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με natalizumab. **Αν υπάρχουν υπόνοιες για PML ή JCV GCN, η περαιτέρω χορήγηση δόσεων πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποκλειστεί η PML.** Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή για να καθορίσει αν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, αν τα συμπτώματα αυτά είναι τυπικά της ΠΣ ή πιθανόν υποδηλωτικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδοχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά πρότυπον με ακιραφική (συγκριτική) με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατεβυθνήσιες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. Εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων

εάν παραμένουν κλινικές ύπονοιες), η χορήγηση δόσεων μπορεί να ξαναρχίσει. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποβλήτων των PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης και να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη διακοπή του natalizumab. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. Βάσει μιας αναδρομικής ανάλυσης ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα διετή επιβιώματα μετά τη διάγνωση PML μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PLEX και εκείνων που δεν υποβλήθηκαν. Για άλλα ζητήματα σχετικά με τη διαχείριση της PML, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. PML και IRIS (Οξεμνογόνως Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης) Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος. 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. Πρέπει να γίνεται παρακολούθηση για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της σχετιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσοσπρίτωση. Οποστό, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρώσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΠΣ που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτή η θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκαυμάτων και μνησγιτίτιδας που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την κληρονομία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν αυτή τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκαυμάτωση ή μνησγιτίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκαυμάτωση ή μνησγιτίτιδα. Η οξεία ανεμοβλογιά/ερπητική κέρωση (OAN) είναι μια σπάνια κερανοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ηρπητιδών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μείωση στην οπτική όραση, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβληστροειδούς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνταγογραφούμενες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλάβουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tysabri. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να διακοπεί έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολόγησης. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. Εγκαιριωτική καθυστέρηση Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενημέρωτοι 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 natalizumab 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 έτσι υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερεισθησία). Υπερεισθησία Αντιδράσεις υπερεισθησίας έχουν συσχετιστεί με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένων, για την ενδοφλέβια έγχυση, των σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Ο κίνδυνος υπερεισθησίας ήταν μεγαλύτερος κατά τις αρχικές ενέσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μια αρχική, μικρή διάρκειας έκθεση (μια ή δύο ενέσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεικλήθηκαν σε θεραπεία. Οποστό, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερεισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορήγηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των υποδόριων ενέσεων και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή τους, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην ένεση, συμπεριλαμβανομένης της υπερεισθησίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερεισθησίας. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινάει η κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερεισθησίας. Σε ασθενείς που εμφανίζουν αντίδραση υπερεισθησίας θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία με natalizumab. Τα δεδομένα για την υποδόρια μορφή στον πρωτοθεραπευόμενο με Tysabri πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτού των παραγόντων με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 για την ΠΣ με ενδοφλέβια έγχυση natalizumab, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυπρόθεσμα χορηγούμενο κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυπρόθεσμα χορηγούμενα κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Προηγούμενη ανοχή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που αλλοιώνει από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλοιώνει από αυτές τις θεραπείες σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (βλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλοιώνει από ανοσοκατασταλτικά σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, βλ. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML). Θα πρέπει να γίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επανασφύριση στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίσουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλής πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσιας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (βλ., κυτταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλοιώνει κατευθύνει από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμερίνη σε natalizumab αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία ή λεμφοπενία. Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθευλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η περιφύση αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της περιφύσης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της περιφύσης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από περιφύση σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η αλεμτωζομυμίνη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μετά την αλεμτωζομυμίνη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. Ανοσογονικότητα Παρόμοιους της νόσου ή συμβάντα που σχετίζονται με την ένεση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιωθεί μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, καθώς η επίμονα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερεισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκειας έκθεση σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερεισθησίας κατά την επαναχορήγηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με natalizumab (βλ. παράγραφο 5.1). Ηπατικά περιστατικά Σοβαρές αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιοδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενη ισχυρή ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επείγουσα επίδειξη της μη φυσιολογικής δοκιμίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικινδυνώνουν 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακοπεί. Θρομβοπενία Με τη χρήση του natalizumab έχει αναφερθεί θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας (*Immune thrombocytopenic purpura*, ITP). Η καθυστέρηση στη διάγνωση και τη θεραπεία της θρομβοπενίας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή επακόλουθα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να αναφέρουν στον γιατρό τους μείωση, εάν παρουσιάσουν, οποιαδήποτε σημεία αυξημένης ή παρατεταμένης αιμορραγίας, πετεχιών ή αυτόματου μωλωπισμού. Εάν διαπιστωθεί θρομβοπενία, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του natalizumab. Διακοπή της θεραπείας 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 ή η οξική γλατιμερίνη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΠΣ 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 προεκδικητική υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυπρόθεσμα χορηγούμενα στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. Περιεκτικότητα σε νάτριο Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση (300 mg natalizumab), είναι αυτό που ονομάζεται «ελεύθερο νάτριο». **4.5 Άλλη αντιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το natalizumab αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). Ανοσοποιήσεις Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοική μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΠΣ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χημική ανοσολογική ανταπόκριση σε αναμνηστικό εμβολιασμό (ταξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μειωμένη χημική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεανιγόνη KLH (keyhole limpet haemocyanin- την αιμοκυανίνη από πεταλιές *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Κατά την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της κύησης

θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση της ασθενούς και η πιθανή επιστροφή της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. **Κύρια Μελέτες** σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μητρώο κύησης, από περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρώο κύησης για το Tysabri περιλαμβάνονταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι εκβάσεις ήταν διαθέσιμες Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως «μειζονες ανωμαλίες». Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μητρώα κύησης στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΠΣ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες της θεραπείας με natalizumab σε έγκυες γυναίκες. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί περιστατικά θρομβοπενίας σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε νεογνά γυναικών που είχαν εκτεθεί σε natalizumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει natalizumab, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του natalizumab. **Θηλασμός** Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνίδια/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με natalizumab. **Γονιμότητα** Μείωση της γονιμότητας των θηλών 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 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Tysabri έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη μετά τη χορήγηση natalizumab (βλ. παράγραφο 4.8). **4.8 Ανειθιμμένες ενέργειες Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας** Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε για το natalizumab που χορηγείται υποδόρια ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του natalizumab που χορηγείται ενδοφλεβίως, με εξαίρεση το άλγος της θέσης ένεσης. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης του άλγους της θέσης ένεσης ήταν συχνή 4% (3/71) για τα άτομα που λάμβαναν natalizumab 300 mg, κάθε 4 εβδομάδες, με υποδόρια χορήγηση. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΠΣ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση) για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανειθιμμένες 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 ανειθιμμένες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Σε κλινικές δοκιμές σε 6786 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε natalizumab (ενδοφλέβια έγχυση και υποδόρια ένεση), οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανειθιμμένες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία (32%), ρινοφαρυγγίτιδα (27%), κόπωση (23%), ουρολοιμώση (16%), ναυτία (15%), αρθραλγία (14%) και ζάλη (11%) σχετιζόμενες με τη χορήγηση natalizumab. **Κατάλογο ανειθιμμένων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανειθιμμένες ενέργειες που προέκυψαν από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας και αυθόρμητες αναφορές παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Στην κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, αναφέρονται με τις ακόλουθες επικεφαλίδες: 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). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανειθιμμένες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανειθιμμένες ενέργειες	Συχνότητα ανειθιμμένων ενεργειών				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA					
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	ΡΙνοφαρυγγίτιδα Ουρολοιμώση	Ερπητική λοίμωξη	Προϊόσα πολυεστιάκη λευκοεγκεφαλοπάθεια	Έρπης οφθαλμικός	Μηνιγοεγκεφαλίτιδα ερπητική JCV νευρωνοπάθεια των κοκκιοκών κυττάρων Νεκρωτική ερπητική αμφιβλητρωειδοπάθεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	Αναφυλακτική αντίδραση Φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Θρομβοπενία, Αυτόνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP), Ηωσινοφιλία	Αιμολυτική αναιμία Εμπύρνια ερυθροκύτταρα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Υπερχολερυθριναιμία	Ηπατική βλάβη
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση ηπατικών ενζύμων Ειδικό αντίσωμα κατά φαρμάκου θετικό			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Ρίγη Αντίδραση της θέσης έγχυσης Αντίδραση της θέσης ένεσης	Οίδημα προσώπου		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση		Αγγειοοίδημα	
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία				

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας συνήθως εμφανίζονται εντός μίας ώρας μετά την ολοκλήρωση των υποδόριων ενέσεων. Ο αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν στις μελέτες DELIVER και REFINE ήταν μικρός (βλ. παράγραφο 5.1). Σε διετές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ που λάμβαναν natalizumab ενδοφλεβίως, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρας μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπόταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δύσπνοια, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον πιο συνηθισμένων συμπτωμάτων όπως εξάνθημα. **Ανασφαλμάτωση** Σε ποσοστό 10% των ασθενών, θωρακικό αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΠΣ που λάμβαναν natalizumab ενδοφλεβίως. Εμφανίστηκαν αντι-natalizumab αντισώματα (για βιολογική εξέταση που αναπαράγει κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) ανιχνεύθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του natalizumab και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονται ρίγη, ναυτία, έμετος και έρση (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη DELIVER διάρκειας 32 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ χωρίς προηγούμενη έκθεση σε natalizumab, εμφανίστηκαν αντι-natalizumab αντισώματα αναπτύχθηκαν σε 1 άτομο (4%) από τα 26 άτομα που έλαβαν natalizumab υποδόρια. Τα αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο μία φορά σε άλλα 5 άτομα (19%). Στη μελέτη REFINE διάρκειας 60 εβδομάδων σε ασθενείς με ΠΣ, κανένα άτομο (136 άτομα) που άλλαξε από ενδοφλέβια χορήγηση natalizumab σε υποδόρια χορήγηση δεν είχε ανιχνεύσιμα αντισώματα φαρμάκου κατά τη διάρκεια της μελέτης (βλ. παράγραφο 5.1). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένων αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων. **Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις** Σε διετές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν περίπου 15 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab (ενδοφλεβίως) 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 ΠΣ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιρροσθέντων ευκαιριακών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν δέχτηκε τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων και με την κατάλληλη θεραπεία υπήρξε ανάκαμψη. Σε κλινικές δοκιμές (ενδοφλέβια μορφή), λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν το natalizumab από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένων φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων γκεφαλιτίδας και μηνιγγιτίδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που λάμβαναν natalizumab. Η διάρκεια της θεραπείας με natalizumab πριν από την εκδήλωση κυμαινόνταν από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις DAN σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και γκεφαλιτίδα). Σοβαρά περιστατικά DAN, που επηρεάζουν είτε τον ένα είτε αμφότερους τους οφθαλμούς, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία που αναφέρθηκε σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντικητική θεραπεία και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά ή PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις JCV GCN κατά τη διάρκεια της χρήσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML. **Ηπατική περιστατικά** Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερκολερυθριναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναμυμία και αιμολυτική αναμυμία** Σοβαρά περιστατικά αναμυμίας και αιμολυτικής αναμυμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοήθειών 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 εργασιολογικές εξετάσεις** Σε διετές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ, η θεραπεία με το natalizumab συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, νωσινόφιλα, βασεόφιλα και εμπύρνα ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, νωσινόφιλα και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων με ενδοφλέβια χορήγηση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10⁹/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επείστησαν στις πρώτες θεραπείες τιμές συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές πνευμονοφιλίας (αριθμός πνευμονοφίλων > 1.500/mm³) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα πνευμονοφίλων υποχώρησαν. **Θρομβοπενία** Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και αυτόσθων θρομβοπενική πορφυρία (ITP) με ένδεια συχνότητας «όχι συχνές». **Παιδιατρικός πληθυσμός** Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ που συμπεριλήφθηκαν σε μια μετα-ανάλυση (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σημάδια ασφαλείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1. περιστατικό ερπητικής μηνιγγιτίδας αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκαν νέα περιστατικά PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσιων κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε 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 Τηλ: +357 22608607 Φαξ: +357 22608669 Ιστότοπος www.moh.gov.cy/phs
---	--

4.9 Υπερδοσολογία Η ασφάλεια των δόσεων που υπερβαίνουν τα 300 mg δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Δεν έχει καθοριστεί η μέγιστη ποσότητα natalizumab που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια. Δεν υπάρχει γνώση αντίδοτο για υπερβολική δόση natalizumab. Η θεραπεία συνίσταται στη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου και στην υποστηρικτική θεραπεία, κατά περίπτωση. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άνοσοκατασταλτικοί παράγοντες, εκλεκτικοί άνοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κυκλικός ATC: L04AA23 **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις** Το natalizumab είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των μορίων - προσκόλλησης και δεσμεύεται στην α4-υπομονάδα των ανθρώπινων ιντεγκρινών, η οποία εκφράζεται δυναμικά στην επιφάνεια όλων των λευκοκυττάρων, με εξαίρεση τα ουδετερόφιλα. Συγκεκριμένα, το natalizumab δεσμεύεται στην α4β1 ιντεγκρίνη, αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση με τον συγγενικό της υποδοχέα, το αγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης-1 (VCAM-1), τους συνδέτες της οστεοπονίνης και ένα εναλλακτικό συνδετικό πεδίο φμηπροενκίνης, που συνδέει το τμήμα-1 (CS-1). Το natalizumab αναστέλλει την αλληλεπίδραση της α4β7 ιντεγκρίνης με το μόριο κυτταρικής προσκόλλησης βλενογονινοί αντίσειν-1 (MadCAM-1). Η διακοπή αυτών των μοριακών αλληλεπιδράσεων εμποδίζει τη μετανάστευση των μονοπύρνων λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου στο φλεγμονώδη παρεγχυματικό ιστό. Ένας επιρροσθέντος μηχανισμού δράσης του natalizumab ενδέχεται να είναι η καταστολή των υπό εξέλιξη φλεγμονωδών αντιδράσεων σε νοσούμετους ιστούς μέσω της αναστολής της αλληλεπίδρασης των λευκοκυττάρων 44-εφραστόν με τους συνδέτες τους στον εξωκυτταρικό χώρο και στα παρεγχυματικά κύτταρα. Υπ' αυτήν την έννοια, το natalizumab ενδέχεται να δρα ως καταστολέας της φλεγμονώδους δράσης που υπέρχει στο σημείο της νόσου και να αναστέλλει περαιτέρω τη στρατολόγηση των ανοσοκυττάρων στους φλεγμονώδεις ιστούς. Στην ΠΣ, οι βλάβες θεωρείται ότι συμβαίνουν όταν ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB). Η μετατόπιση λευκοκυττάρων μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προϋποθέτει την αλληλεπίδραση μεταξύ των μορίων προσκόλλησης που βρίσκονται επί των φλεγμονωδών κυττάρων και των ενδοθηλικών κυττάρων του αγειακού τοιχώματος. Η αλληλεπίδραση μεταξύ α4β1 και των στόχων της αποτελεί σημαντική συνιστώσα της παθολογικής φλεγμονής στον εγκέφαλο και η διακοπή αυτών των αλληλεπιδράσεων οδηγεί στον περιορισμό της φλεγμονής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το VCAM-1 δεν εκφράζεται στο παρέγχυμα του εγκεφάλου. Ωστόσο, υπό την παρουσία προφλεγμονωδών κυττάρων, το VCAM-1 αυξάνεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ενδοενομας στα νευρολογικά κύτταρα κοντά στα σημεία της φλεγμονής. Σε κατάσταση φλεγμονής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην ΠΣ, η αλληλεπίδραση της α4β1 με το VCAM-1, CS-1 και τον οστεοπονίν, είναι αυτή που παίζει διαμεσοδομικό ρόλο στην σταθερή προσκόλληση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο παρέγχυμα του εγκεφάλου και ενδοενομας συντηρεί τη φλεγμονώδη αλληλεπίδραση στον ιστό του ΚΝΣ. Ο αποκλεισμός των μοριακών αλληλεπιδράσεων της α4β1 με τους στόχους της περιορίζει τη φλεγμονώδη δράση που υπέρχει στον εγκέφαλο στην ΠΣ και αναστέλλει περαιτέρω τη στρατολόγηση των ανοσοκυττάρων στο φλεγμονώδη ιστό, περιορίζοντας έτσι το σχηματισμό ή τη διεύρυνση των βλαβών της ΠΣ. Με βάση τις συνδέσεις PK/α4β1 ιντεγκρινών που καθορίστηκαν στο επικαιροποιημένο μοντέλο φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής πληθυσμού, η EC50 του natalizumab για ένα δευτερευτικό για την α4β1 ιντεγκρίνη υπολογίζεται σε 2,5 mg/L. Δεν υπήρχε διαφορά στη σύνθεση α4β1 ιντεγκρίνης μετά τη χορήγηση του natalizumab 300 mg κάθε 4 εβδομάδες υποδορίας ή ενδοφλέβιας. **Κλινική αποτελεσματικότητα** Με βάση τις ροιότητες στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική μεταξύ ενδοφλέβιας και υποδορίας χορήγησης, παρέχονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από την ενδοφλέβια έγχυση, καθώς και τα δεδομένα από τους ασθενείς που έλαβαν υποδορία ένεση. **Κλινική μελέτη AFFIRM** Η αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπείας για ενδοφλέβια έγχυση αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 2 ετών (μελέτη AFFIRM) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ, οι οποίοι είχαν εμφανίσει τουλάχιστον μία κλινική υποτροπή κατά τη διάρκεια του έτους προ της εισόδου στην μελέτη και είχαν βαθμολογία στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) Kurtzke μεταξύ 0 και 5 ή μέση ηλικία ήταν 37 έτη, με μέση διάρκεια της ασθένειας τα 5 ετά. Οι ασθενείς τυχαίοποιηθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λαμβάνουν natalizumab 300 mg (n = 627) ή εικονικό φάρμακο (n = 315) κάθε 4 εβδομάδες και για έως 30 εγχειρίσματα. Νευρολογικές αξιολογήσεις διεξάγονται κάθε 12 εβδομάδες και όποτε υπήρξε υποψία για υποτροπή. Αξιολογήσεις με μαγνητική τομογραφία (MRI) για Gd προσαλαμβανόμενες βλάβες T1 και ιδιαίτερα υπέρκυρες βλάβες T2 διεξάγονται σε ετήσια βάση. Τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Μελέτη AFFIRM: Κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα		
Σχεδιασμός	Μονοθεραπεία. Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή παράλληλων ομάδων διάρκειας 120 εβδομάδων	
Υποκείμενα	RRMS (Κριτήρια McDonald)	
Θεραπεία	Εικονικό φάρμακο / Natalizumab 300 mg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες	
Καταληκτικό σημείο ενός έτους	Ποσοστό υποτροπών	
Καταληκτικό σημείο δύο ετών	Εξέλιξη στην EDSS	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	Μεταβλητές που απορρέουν από το ποσοστό υποτροπών / Μεταβλητές που απορρέουν από τη μαγνητική τομογραφία	
Υποκείμενα	Εικονικό φάρμακο	Natalizumab
Κατόπιν τυχαιοποίησης	315	627
Ολοκλήρωση 1 έτους	296	609
Ολοκλήρωση 2 ετών	285	589
Ηλικία, σε έτη, διάμεσος (εύρος)	37 (19-50)	36 (18-50)
Έτη ιστορικού ΠΣ, διάμεσος (εύρος)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Χρόνος σε έτη από τη διάγνωση, διάμεσος (εύρος)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Υποτροπές στους προηγούμενους 12 μήνες, διάμεσος (εύρος)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-Αρχική τιμή, διάμεσος (εύρος)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ		
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών		
Μετά από ένα έτος (κύριο καταληκτικό σημείο)	0,805	0,261
Μετά από δύο έτη	0,733	0,235
Ένα έτος	Αναλογία ποσοστού 0,33 CI _{95%} 0,26, 0,41	
Δύο έτη	Αναλογία ποσοστού 0,32 CI _{95%} 0,26, 0,40	
Χωρίς υποτροπές		
Μετά από ένα έτος	53%	76%
Μετά από δύο έτη	41%	67%
Αναπηρία		
Αναλογία εξέλιξης (Επιβεβαίωση στις 12 εβδομάδες, κύριο αποτέλεσμα)	29%	17%
	Αναλογία κινδύνου 0,58, CI _{95%} 0,43, 0,73, p<0,001	
Αναλογία εξέλιξης (Επιβεβαίωση στις 24 εβδομάδες)	23%	11%
	Αναλογία κινδύνου 0,46, CI _{95%} 0,33, 0,64, p<0,001	
Μαγν. τομογραφία (0-2 έτη)		
Μέση αλλαγή όγκου (%) σε υπέρηκνες βλάβες T2	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων υπέρηκνων βλαβών T2	11,0	1,9 (p<0,001)
Μέσος αριθμός υπόηκνων βλαβών T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Μέσος αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν Gd	1,2	0,1 (p<0,001)

¹ Η εξέλιξη της αναπηρίας ορίστηκε ως η αύξηση τουλάχιστον 1,0 βαθμού στην κλίμακα EDSS από μια EDSS βάση αναφοράς =0 που διατηρήθηκε για 12 ή 24 εβδομάδες ή η αύξηση τουλάχιστον 1,5 βαθμού στην EDSS από μια EDSS βάση αναφοράς =0 που διατηρήθηκε για 12 ή 24 εβδομάδες.

Στην υπο-ομάδα των ασθενών με ένδειξη για τη θεραπεία ταχείας εξελισσόμενης υποτροπιάζουσας διαλείπουσας ΠΣ (ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές και 1 ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν Gd), το ετήσιο ποσοστό υποτροπών ήταν 0,282 στην ομάδα θεραπείας με το natalizumab (n= 148) και 1,455 στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο (n= 61) (p <0,001). Η αναλογία κινδύνου για την εξέλιξη της αναπηρίας ήταν 0,36 (95% CI: 0,17, 0,76) p = 0,008. Τα αποτελέσματα αυτά λήφθηκαν από μια εκ των υστέρων ανάλυση και θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη σοβαρότητα των υποτροπών πριν να συμπεριληφθούν οι ασθενείς στη μελέτη. **Πρόγραμμα Παρατήρησης Tysabri (TOP)** Η ενδιάμεση ανάλυση των αποτελεσμάτων (από τον Μάιο του 2015), από το Πρόγραμμα Παρατήρησης του Tysabri (Tysabri Observational Program - TOP) που είναι σε εξέλιξη, για φάση 4, πολυκεντρική, μελέτη ενός σκέλους (n = 5.770) κατέδειξε ότι οι ασθενείς που άλλαξαν από βήτα-ιντερφερόνη (n = 3.255) ή οξική γλατιμερίνη (n = 1.384) σε Tysabri παρουσίασαν μια σταθερή, σημαντική μείωση στο ετήσιο ποσοστό υποτροπών (p < 0,0001). Οι μέσες βαθμολογίες στην EDSS παρέμειναν σταθερές πάνω από 5 χρόνια. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που άλλαξαν από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμερίνη σε Tysabri, στους ασθενείς που άλλαξαν από φινγκολιμόδη (n = 147) σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στο ετήσιο ποσοστό υποτροπών (annualised relapse rate, ARR), το οποίο παρέμεινε σταθερό πάνω από 2 χρόνια, και οι μέσες βαθμολογίες στην EDSS παρέμειναν παρόμοιες από την αρχή έως το Έτος 2. Κατά την ερμηνεία αυτών των δεδομένων πρέπει να ληφθεί υπόψη το περιορισμένο μέγεθος δείγματος και η μικρότερη διάρκεια της έκθεσης σε natalizumab για αυτή την υποομάδα ασθενών. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Διεξήχθη μια μετα-ανάλυση μετά την κυκλοφορία στην αγορά χρησιμοποιώντας δεδομένα από 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ υπό αγωγή με natalizumab (διάμεση ηλικία τα 17 έτη, το εύρος ήταν 7 έως 18 ετών, 91% ηλικίας ≥14 ετών). Εντός αυτής της ανάλυσης, μια περιορισμένη υποκατηγορία ασθενών με δεδομένα διαθέσιμα πριν από τη θεραπεία (158 από τους 621 ασθενείς) κατέδειξε μείωση στο ARR από 1,466 (95% CI 1,337, 1,604) πριν από τη θεραπεία σε 0,110 (95% CI 0,094, 0,128). **Δοσολογικό σχήμα εκτεταμένου μεσοδιαστήματος** Σε μια προκαθορισμένη, αναδρομική ανάλυση ασθενών στις Η.Π.Α. υπό αγωγή με Tysabri ενδοφλεβίως χορηγούμενο που είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC (μπρώλο TOUCH), συγκρίθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης PML μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα εκτεταμένου μεσοδιαστήματος όπως προοριόστηκε κατά τους τελευταίους 18 μήνες έκθεσης (EID,

Extended Interval Dosing) χορήγηση δόσεων με εκτεταμένο μεσοδιάστημα, μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης δόσεων περίπου 6 εβδομάδων]. Η πλειονότητα (85%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με EID είχε λάβει θεραπεία με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα για ≥ 1 χρόνο πριν από τη μετάβαση σε EID. Η ενδιάμεση ανάλυση κατέδειξε χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με το EID (αναλογία κινδύνου = 0,06 95% CI της αναλογίας κινδύνου = 0,01 έως 0,22). Η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος όταν χορηγείται σύμφωνα με το EID δεν έχει τεκμηριωθεί και συνεπώς η σχέση οφέλους-κινδύνου για το EID δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.4). Η αποτελεσματικότητα μοντελοποιήθηκε για ασθενείς που έλαβαν χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος μετά από ≥ 1 έτος λήψης θεραπείας με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με ενδοφλέβια χορήγηση και οι οποίοι δεν εκκρίθηκαν υποτροπή στο έτος πριν από την αλλαγή. Η τρέχουσα φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική στατιστική μοντελοποίηση και προσομοίωση υποδεικνύει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ενεργότητας της νόσου ΠΣ σε ασθενείς που αλλοζών σε χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με σωματικό βάρος >80 kg ή σε αυτούς στους οποίους χορηγούνται δόσεις με μεσοδιάστημα ≥ 7 εβδομάδων. Δεν έχουν ολοκληρωθεί προοπτικές κλινικές μελέτες για την επικύρωση αυτών των ευρημάτων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα ούτε για την ασφάλεια ούτε για την αποτελεσματικότητα αυτού του δοσολογικού σχήματος εκτεταμένου μεσοδιαστήματος με την υποδόρια οδό χορήγησης. **Κλινική μελέτη REFINE (υποδόρια μορφή, πληθυσμός που έχει λάβει προηγούμενες natalizumab ενδοφλέβια έγχυση για τουλάχιστον 12 μήνες)** Η υποδόρια χορήγηση αξιολογήθηκε σε τυχαίοποιημένη, τυφλή, παράλληλων ομάδων, μελέτη φάσης 2 (REFINE) που διερεύνησε την ασφάλεια, την ανοχή και την αποτελεσματικότητα πολλαπλών δοσολογικών σχημάτων natalizumab (300 mg ενδοφλέβιας χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες, 300 mg υποδόριας χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες, 300 mg ενδοφλέβιας χορήγησης κάθε 12 εβδομάδες, 300 mg υποδόριας χορήγησης κάθε 12 εβδομάδες, 150 mg ενδοφλέβιας χορήγησης κάθε 12 εβδομάδες και 150 mg υποδόριας χορήγησης κάθε 12 εβδομάδες) σε ενήλικες συμμετέχοντες ($n=290$) με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ που διεξήχθη σε περίοδο 60 εβδομάδων. Οι συμμετέχοντες είχαν λάβει natalizumab για τουλάχιστον 12 μήνες και ήταν ελεύθεροι υποτροπών για 12 μήνες πριν από την τυχαίοποίηση. Ο πρωτεύων στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιδράσεων των πολλαπλών σχημάτων natalizumab στην ενεργότητα της νόσου και στην ασφάλεια σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ. Το κύριο τελικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν ο αριθμοτικός αριθμός των συνδυασμένων μοναδικών ενεργών βλαβών (CUA) μαγνητικής τομογραφίας (άθροισμα των νέων βλαβών Gd+ σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και νέων ή προσφάτως διευρυνμένων υπέρκρινων βλαβών T2 που δεν σχετίζονται με Gd+ σε T1 σταθμισμένες σαρώσεις). Ο μέσος αριθμός CUA για το σκέλος υποδόριας χορήγησης 300 mg κάθε 4 εβδομάδες ήταν χαμηλός (0,02) και συγκρίσιμος με το σκέλος ενδοφλέβιας χορήγησης 300 mg κάθε 4 εβδομάδες (0,23). Ο CUA στα σκέλη θεραπειάς κάθε 12 εβδομάδες ήταν σημαντικά υψηλότερος από ότι τα σκέλη θεραπειάς κάθε 4 εβδομάδες, με αποτέλεσμα την πρόωρη διακοπή των σκελών κάθε 12 εβδομάδες. Λόγω της διερευνητικής φύσης της παρούσας μελέτης, δεν πραγματοποιήθηκαν επίσημες συγκρίσεις της αποτελεσματικότητας. **Κλινική μελέτη DELIVER (υποδόρια μορφή, πρωτοθεραπευόμενοι πληθυσμός με natalizumab)** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του natalizumab για υποδόρια χορήγηση στον πρωτοθεραπευόμενο με natalizumab πληθυσμό ΠΣ αξιολογήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη ανοικτή μελέτη φάσης 1 με κυμαινόμενη δοσολογία (DELIVER). 12 συμμετέχοντες με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ και 14 συμμετέχοντες με δευτεροπαθή προέλευση ΠΣ εντάχθηκαν στα σκέλη υποδόριας θεραπειάς. Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) και της φαρμακοδυναμικής (ΦΔ) των μονών υποδόριων ή ενδομυϊκών δόσεων natalizumab των 300 mg με την ενδοφλέβια έγχυση δόσεων natalizumab των 300 mg σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ). Οι δευτερογενείς στόχοι συμπεριλάμβαναν τη διερεύνηση της ασφάλειας, της ανοχής και της ανοσογονικότητας των εναλλακτικών υποδόριων και ενδομυϊκών δόσεων natalizumab. Ένα διερευνητικό τελικό σημείο αυτής της μελέτης περιλάμβανε τον αριθμό των νέων βλαβών Gd+ σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 32. Κανείς από τους συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν σε αγωγή με natalizumab δεν παρουσίασε βλάβες Gd+ μετά την έναρξη, ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου (υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ ή δευτεροπαθή ως προέλευση ΠΣ), τον οδό χορήγησης ή την παρουσία βλαβών Gd+ στην έναρξη. Στους πληθυσμούς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ και δευτεροπαθή προέλευση ΠΣ, 2 ασθενείς στην ομάδα natalizumab 300 mg υποδόριας χορήγησης παρουσίασαν υποτροπές σε σύγκριση με 3 ασθενείς στην ομάδα natalizumab 300 mg ενδοφλέβιας έγχυσης. Τα μικρά μεγέθη δειγμάτων καθώς και η μεταβλητότητα τόσο μεταξύ ασθενών όσο και στον ίδιο ασθενή αποτρέπουν ουσιαστικές συγκρίσεις δεδομένων αποτελεσματικότητας μεταξύ ομάδων. **5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες** Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του natalizumab μετά την υποδόρια χορήγηση αξιολογήθηκαν σε 2 μελέτες. Η DELIVER ήταν μια τυχαίοποιημένη ανοικτή μελέτη φάσης 1 με κυμαινόμενη δοσολογία για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων υποδόριου και ενδομυϊκού natalizumab σε άτομα με ΠΣ (υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ ή δευτεροπαθή προέλευση ΠΣ) ($n = 76$). (βλ. παράγραφο 5.1 για μια περιγραφή μελέτης REFINE). Διεξήχθη μια επικαιροποιημένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, αποτελούμενη από 11 μελέτες (που διεξήχθησαν με υποδόριους και ενδοφλέβιους χορηγούμενους natalizumab) και από δεδομένα με λήψη δειγμάτων ΦΚ σε σειρά, όπως μετρήθηκαν από πρότυπη δοκιμασία του κλάδου. Συμπεριλήφθηκαν περισσότεροι από 1.286 συμμετέχοντες που λάβαν δόσεις οι οποίες κυμαινόνταν από 1 έως 6 mg/kg και σταθερές δόσεις 150/300 mg. **Απορρόφηση** Η απορρόφηση από το σημείο της ένεσης στη συστηματική κυκλοφορία μετά την υποδόρια χορήγηση χαρακτηρίστηκε από μοντέλο απορρόφησης πρώτης τάξης με εκτιμώμενη καθυστέρηση 3 ωρών. Δεν εντοπίστηκαν συμμεταβλητές. Η βιοδιαθεσιμότητα του natalizumab μετά την υποδόρια χορήγηση ήταν 82%, όπως υπολογίστηκε με την επικαιροποιημένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Μετά από υποδόρια χορήγηση natalizumab 300 mg, οι μέγιστες τιμές (C_{max}) επιτεύχθηκαν σε περίπου 1 εβδομάδα (t_{max}: 5,8 ημέρες, εύρος τιμών από 2 έως 7,9 ημέρες). Η μέση C_{max} για τους συμμετέχοντες με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ ήταν 35,44 μg/ml (εύρος τιμών 22,0 έως 47,8 μg/ml), ποσοστό 33% των μέγιστων τιμών που επιτεύχθηκαν μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Πολλαπλές υποδόριες δόσεις των 300 mg που χορηγήθηκαν κάθε 4 εβδομάδες είχαν ως αποτέλεσμα C_{trough} συγκρίσιμο με 300 mg που χορηγήθηκαν ενδοφλέβιας κάθε 4 εβδομάδες. Ο προβλεπόμενος χρόνος έως τη σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 24 εβδομάδες. Τόσο στην ενδοφλέβια όσο και στην υποδόρια χορήγηση του natalizumab (κάθε 4 εβδομάδες), οι τιμές C_{trough} οδήγησαν σε συγκρίσιμη σύνδεση α4β1 ιντεγρίνης. **Κατανομή** Τόσο οι ενδοφλέβιες όσο και οι υποδόριες οδοί χορήγησης μοιράζονται τις ίδιες παραμέτρους διάθεσης ΦΚ (CL, V_{ss} και t_{1/2}) και τα ίδια σύνολα συμμεταβλητών όπως περιγράφονται στην επικαιροποιημένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Ο διάμεσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 5,58 l (5,27-5,92 l, διάστημα εμπιστοσύνης 95%). **Αποβολή** Ο διάμεσος εκτιμητής της γραμμικής κάθαρσης του πληθυσμού ήταν 6,21 ml/h (5,60-6,70 ml/h, διάστημα εμπιστοσύνης 95%) και ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 26,8 ημέρες. Οι τιμές 95^{ου} εκατοστημορίου του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής κυμαίνονταν από 11,6 έως 46,2 ημέρες. Η πληθυσμιακή ανάλυση των 1.286 ασθενών διερεύνησε τις επιδράσεις επιλεγμένων συμμεταβλητών συμπεριλαμβανομένου του σωματικού βάρους, της ηλικίας, του φύλου, της παρουσίας αντισώματος αντι-natalizumab και της σύνθεσης του σκευάσματος στη φάση 2 βρέθηκαν να επηρεάζουν τη διάθεση του natalizumab. Η κάθαρση του natalizumab αυξήθηκε με το σωματικό βάρος με έναν τρόπο λιγότερο από αναλογικό, έτσι ώστε μια μεταβολή +1/+3% στο σωματικό βάρος είχε ως αποτέλεσμα μεταβολή μόνο -38% έως 36% στην κάθαρση. Η παρουσία αντισώματος αντι-natalizumab που εμμένουν αύξησε την κάθαρση του natalizumab περίπου κατά 2,54 φορές, κάτι που συμφωνούσε με τις μειωμένες συγκεντρώσεις natalizumab στον ορό που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς θετικούς στην επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων. **5.3 Προκλινικά Δεδομένα για την ασφάλεια** Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυπουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εναλλακτικώς βλαβών δόσεων και γονοτοξικότητας. Σύμφωνα με τη φαρμακολογική δράση του natalizumab, αλλοιωμένη μετακίνηση λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε υπό τη μορφή αυξημένων στα λευκοκύτταρα καθώς και αυξημένου βάρους του σπλάνος στις περισσότερες μελέτες *in vivo*. Αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες και δεν φάνηκαν να έχουν ουσιοδίνοντες ανεπιθύμητες τοξικολογικές συνέπειες. Σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια, η ανάπτυξη και η μετάσταση ογκοκυττάρων μελανώματος και λεμφοβλαστικής λευχαιμίας δεν αυξήθηκαν με τη χορήγηση του natalizumab. Δεν παρατηρήθηκε κλαστογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση του natalizumab στις δοκιμασίες Ames ή σε δοκιμασίες χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπους. Το natalizumab δεν έδειξε καμία επίδραση σε δοκιμασίες *in vitro* ως προς τον πολλαπλασιασμό σειράς όγκων θετικών στην α4-ιντεγρίνη ή κυταροδικτικότητα. Μείωση της γονιμότητας των θηλών ινδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβάναν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Η επίδραση του natalizumab στην αναπαραγωγή αξιολογήθηκε σε 5 μελέτες, 3 σε ινδικά χοιρίδια και 2 σε πηθικούς *cytology*. Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν στοιχεία τερατογόνων επιδράσεων ή επιδράσεων στην ανάπτυξη των απογόνων. Σε μια μελέτη με ινδικά χοιρίδια, παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην επίβιωση των νεογνών. Σε μια μελέτη με πηθικούς, ο αριθμός των αποβολών διαπιστώθηκε στις ομάδες θεραπειάς με natalizumab 30 mg/kg έναντι των αντιστοίχων ομάδων ελέγχου. Αυτό ήταν το αποτέλεσμα μιας υψηλής επίπτωσης αποβολών στις υπό θεραπεία ομάδες της πρώτης ομάδας πληθυσμού, το οποίο δεν παρατηρήθηκε στη δεύτερη ομάδα πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ποσοστό αποβολών σε οποιαδήποτε άλλη μελέτη. Μια μελέτη σε εγκύους πηθικούς *cytology* έδειξε αλλοιώσεις στο έμβρυο που σχετίζονταν με το natalizumab, οι οποίες περιλάμβαναν ήπια αναμία, μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, αυξημένα βάρη σπλάνος και μειωμένα βάρη ήπατος και θυμού αδένων. Αυτές οι αλλοιώσεις σχετίζονταν με αυξημένη σπληνική εξωμυελική αιμοποίηση, θυμική ατροφία και μειωμένη ηπατική αιμοποίηση. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν επίσης μειωμένος σε απογόνους που προέρχονταν από μητέρες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με natalizumab μέχρι τον τοκετό, ωστόσο δεν υπήρξαν στοιχεία αναμίας στους απογόνους αυτών. Όλες οι αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις μεγαλύτερες από τη δόση για τον άνθρωπο και αναστρέφονταν μετά την αποβολή του natalizumab. Σε πηθικούς *cytology* που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab μέχρι τον τοκετό, ανευρέθηκαν χαμηλά επίπεδα natalizumab στο μητρικό γάλα μερικών ζώων. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόσεων** Νάτριο φωσφορικό, διοξείδιο, μονοϋδρικό, Νάτριο φωσφορικό, μονόξυμο, επαυδρικό, Νάτριο άμωκο. Πολυμορφικό 80 (E 433) γάυρο για ενέσιμη **6.2 Ασυμβατότητες** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάκριση ζωής** 2 χρόνια **6.4 Ιατρικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2° C-8° C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Οι προγεμισμένες σύριγγες (PFS) μπορούν να διατηρηθούν στην αρχική τους συσκευασία για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25° C). Οι προγεμισμένες σύριγγες δεν πρέπει να επιστρέφονται στο ψυγείο. Μην χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για να θερμάνετε τις προγεμισμένες σύριγγες. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα αποτελείται από μια προγεμισμένη σύριγγα από γυαλί (τύπου 1A) με ελαστικό πώμα και θερμολαστικό άκαμπο προστατευτικό βελόνας, που περιέχει 1 ml διαλύματος. Μια βελόνα 27 gauge είναι προσαρτημένη στη σύριγγα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει ένα σύστημα προστασίας βελόνας που θα καλύψει αυτόματα την εκτεθειμένη βελόνα όταν το έμβολο είναι πλήρως πατημένο. Συσκευασία δύο προγεμισμένων συριγγών ανά κουτί. **6.6 Ιατρικές προφυλάξεις απόρριψης** Κάθε εκπαιδευμένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Ολλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/06/346/002 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης: 18 Απριλίου 2016 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 08/2021 **11. Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων** http://www.ema.europa.eu. Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου σε ιατρεία, από ιατρούς με κατάλληλη εξειδίκευση και εμπειρία. TIMH: Ενδεικτική Τιμή (N.T.): TYSABRI INJ.SOL 150MG/ML BT X 2 PFS: 1.102,77€

fampyra 10 mg

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
φαμπριδίνη



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Fampyra 10 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 10 mg φαμπριδίνης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης. Ένα υπολευκό, επαυλοειδές, με λεπτό υμένιο, ωσειδές, αμφίκυρτο δισκίο, διαστάσεων 13 x 8 mm με επίπεδο άκρο, με χαραγμένη την ένδειξη «A10» στη μία πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΕΙΑΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Fampyra ενδείκνυται για τη βελτίωση της βάδισης σε ενήλικες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, οι οποίοι παρουσιάζουν ανικανότητα βάδισης (EDSS 4-7). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με το Fampyra περιρίζεται από τη συνταγογράφηση και υπό την επίβλεψη ιατρών που διαθέτουν εμπειρία στη διαχείριση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. **Δοσολογία** Η συστημένη δόση είναι ένα δισκίο των 10 mg, δύο φορές την ημέρα, κάθε 12 ώρες (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ). Το Fampyra δεν θα πρέπει να χορηγείται συχνότερα ή σε μεγαλύτερες δόσεις από τις συστημένες (βλ. παράγραφο 4.4). Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). **Έναρξη και Αξιολόγηση της Θεραπείας με Fampyra** - Η αρχική συνταγογράφηση θα πρέπει να περιορίζεται σε δύο έως τέσσερις εβδομάδες θεραπείας καθώς τα κλινικά οφέλη θα πρέπει γενικά να εμφανιστούν εντός δύο έως τεσσάρων εβδομάδων μετά από την έναρξη λήψης του Fampyra. **Συνιστάται** εκτίμηση της ικανότητας βάδισης, π.χ. χρονόμετρημένη βάδιση 25 ποδών (8 περίπου μέτρων, Timed 25 Foot Walk, T25FW) ή κλίμακα βάδισης για σκλήρυνση κατά πλάκας 12 στοιχείων (Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS-12) για την αξιολόγηση της βελτίωσης εντός δύο έως τεσσάρων εβδομάδων. Εάν δεν παρατηρηθεί καμία βελτίωση, το Fampyra θα πρέπει να διακόπτεται. **Το Fampyra θα πρέπει να διακόπτεται εάν δεν αναφερθεί κάποιο όφελος από τους ασθενείς. Εκ νέου αξιολόγηση της θεραπείας με Fampyra** Εάν παρατηρηθεί μείωση της ικανότητας βάδισης, οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο να διακόψουν τη θεραπεία, προκειμένου να επανεκτιμήσουν τα οφέλη του Fampyra (βλ. παραπάνω). Η επαναξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διακοπή της λήψης του Fampyra και τη διενέργεια αξιολόγησης της ικανότητας βάδισης. Η λήψη του Fampyra θα πρέπει να διακόπτεται εάν δεν υπάρχουν πλέον οφέλη για τους ασθενείς ως προς τη βάδιση. **Δόση που παραλείφθηκε** θα πρέπει να ακολουθείται πάντα το σύνθετο δοσολογικό σχήμα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση, εάν παραλείφθηκε μια δόση. **Ηλικιωμένοι** Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται στους ηλικιωμένους πριν από την έναρξη της θεραπείας με Fampyra. **Συνιστάται** η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για την ανίχνευση τυχόν νεφρικής δυσλειτουργίας στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4). **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία** Το Fampyra αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fampyra σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το Fampyra προορίζεται για χρήση από του στόματος. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Δεν πρέπει να διαρτείται, να θρυμματίζεται, να διαλύεται, να αναροφράται ή να μασάεται. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη φαμπριδίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φαμπριδίνη (4-αμινοπυριδίνη). Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ή τρέχουσα εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min). Ταυτόχρονη χρήση του Fampyra με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι αναστολείς του οργανικού κατιονικού μεταφορέα 2 (OCT2, Organic Cation Transporter 2) για παράδειγμα, σιμετιδίνη. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Κίνδυνος εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων** Η θεραπεία με φαμπριδίνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων (βλ. Παράγραφο 4.8). Το Fampyra θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή παρουσία οποιουδήποτε παράγοντα ο οποίος ενδέχεται να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων. Η χορήγηση Fampyra θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιληπτικές κρίσεις ενόσω υποβάλλονται σε θεραπεία. **Νεφρική δυσλειτουργία** Το Fampyra απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητο από τους νεφρούς. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που σχετίζονται με αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικότερα νευρολογικές επιδράσεις. Ο καθορισμός της νεφρικής λειτουργίας πριν από τη θεραπεία και η τακτική παρακολούθησή της κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται για όλους τους ασθενείς (ειδικότερα για τους ηλικιωμένους, των οποίων η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να είναι μειωμένη). Η κάθαρση κρεατινίνης μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault. Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Fampyra σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του OCT2, για παράδειγμα καρβεδιλόλη, προπρανολόλη και μετροφομίνη. **Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας** Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης), ενώ η πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων παρουσιάστηκε εντός της πρώτης εβδομάδας θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων. Εάν παρουσιαστεί κάποια αναφυλακτική ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Fampyra θα πρέπει να διακόπτεται και να μην ξαναρχίζει. **Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις** Το Fampyra θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακά συμπτώματα καρδιακών διαταραχών του ρυθμού και της φλεβοκομβικής ή κολλοκοιλιακής αγωγιμότητας (αυτές οι επιδράσεις παρατηρούνται σε περίπτωση υπερδοσολογίας). Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες ασφαλείας για αυτούς τους ασθενείς. Η αυξημένη επίπτωση ζάλης και διαταραχής της ισορροπίας που παρατηρείται με το Fampyra είναι δυνατό να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο πτώσεων. Συνεπώς οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν βοηθήματα βάδισης όπως απαιτείται. Σε κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν χαμηλοί αριθμοί λευκοκυττάρων στο 2,1% των ασθενών υπό αγωγή με Fampyra έναντι του 1,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8) και δεν μπορεί να αποκλειστεί ένα αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων, καθώς και μια μειωμένη ανοσολογική απόκριση. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία περιέχουν φαμπριδίνη (4-αμινοπυριδίνη) (βλ. παράγραφο 4.3). Η φαμπριδίνη αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών, όπου το 60% αποβάλλεται με ενεργή νεφρική έκκριση (βλ. παράγραφο 5.2). Το OCT2 είναι ο μεταφορέας που είναι υπεύθυνος για την ενεργή έκκριση της φαμπριδίνης. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση φαμπριδίνης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι αναστολείς του OCT2, για παράδειγμα η σιμετιδίνη, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3) και η ταυτόχρονη χρήση φαμπριδίνης με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι υποστρώματα του OCT2, για παράδειγμα καρβεδιλόλη, προπρανολόλη και μετροφομίνη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). **Υπερθερμία** Η φαμπριδίνη έχει χορηγηθεί ταυτόχρονα με την ιντερφερόνη βήτα και δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα. **Βακλοφαίνη** Η φαμπριδίνη έχει χορηγηθεί ταυτόχρονα με τη βακλοφαίνη και δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φαμπριδίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότεο να αποφεύγεται η χρήση του Fampyra κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν η φαμπριδίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο ή στο ζωικό γάλα. Το Fampyra δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. **Γονιμότητα** Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Fampyra έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, επειδή το Fampyra μπορεί να προκαλέσει ζάλη. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Η ασφάλεια του Fampyra έχει αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, καθώς και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι κυρίως νευρολογικές και περιλαμβάνουν επιληπτική κρίση, αιτία, άγχος, διαταραχή της ισορροπίας, ζάλη, παραισθησία, τρόμο, κεφαλαλγία και εξοσθένισμα. Το γεγονός αυτό συμφωνεί με τη φαρμακολογική δράση της φαμπριδίνης. Τα περισσότερα περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναγνωρισθεί από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, όταν το Fampyra χορηγήθηκε στη συστημένη δόση έχουν αναφερθεί ως ουρολοιμώξη (περίπου στο 12% των ασθενών). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: 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). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοιμώξη ¹ Γρίπη ¹ Ρινοφαρυγγίτιδα ¹ Ιογενής λοιμώξη ¹	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία Αγγειοοίδημα Υπερευαίσθησία	Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές

Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία Άγχος	Συχνές Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία Διαταραχή της ισορροπίας Ίλιγγος Παραισθησία Τρόμος Επιληπτική κρίση ² Νευραλγίας τριδύμου ³	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία	Συχνές Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση ⁴	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια Φαρυγγολαρυγγικό άλγος	Συχνές Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνίδωση	Όχι συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση Θωρακική δυσφορία ²	Συχνές Όχι συχνές

¹ Βλ. παράγραφο 4.4

² Βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4

³ Περιλαμβάνει τόσο συμπτώματα de novo όσο και παρόξυνση υπάρχουσας νευραλγίας τριδύμου

⁴ Τα συμπτώματα αυτά παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο της υπερευαισθησίας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Υπερευαισθησία Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας) οι οποίες παρουσιάστηκαν σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: δύσπνοια, θωρακική δυσφορία, υπόταση, αγγειοίδημα, εξάνθημα και κνίδωση. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ανατρέξτε στις παραγράφους 4.3 και 4.4. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άεσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφθλίου-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειας 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, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδοσολογία Συμπτώματα** Τα οξέα συμπτώματα της υπερδοσολογίας του Fampyra ήταν συμβατά με τη διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος και περιλάμβαναν σύγχυση, τρόμο, εφίδρωση, επιληπτική κρίση και αμνησία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε υψηλές δόσεις 4-αμινοπυριδίνης περιλαμβάνουν ζάλη, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις, επιληπτική κατάσταση (status epilepticus), ακούσιες και χορειοαθετωσικές κινήσεις. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλές δόσεις περιλαμβάνουν περιπτώσεις καρδιακών αρρυθμιών (για παράδειγμα, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και βραδυκαρδία) και κοιλιακή ταχυκαρδία ως αποτέλεσμα πιθανής παράτασης του διαστήματος QT. Έχουν ληφθεί, επίσης, αναφορές για υπόταση. **Αντιμετώπιση** Θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα σε ασθενείς που έχουν λάβει υπερβολική δόση φαρμάκου. Για την επαναλαμβανόμενη επιληπτική δραστηριότητα, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη, φαινοϊνίνη ή άλλη κατάλληλη οξεία αντιεπιληπτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα φάρμακα για το νευρικό σύστημα, κωδικός ATC: N07XX07. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις** Το Fampyra είναι ένας αποκλειστής διαύλων καλίου. Με τον αποκλεισμό των διαύλων καλίου, το Fampyra μειώνει τη διαροή ιοντικού ρεύματος μέσω αυτών των διαύλων, παρατείνοντας με αυτό τον τρόπο την επαναπόλωση και ενισχύοντας, συνεπώς, την παραγωγή δυναμικού δράσης σε απομεινωμένους νευράξονες, καθώς και τη νευρολογική λειτουργία. Θεωρητικά, ενισχύοντας την παραγωγή του δυναμικού δράσης, είναι δυνατόν να άγονται περισσότερα ερεθίσματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** Έχουν πραγματοποιηθεί τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες επιβεβαίωσης, φάσης III (MS-F203, MS-F204 και 218MS305). Το ποσοστό των ανταποκρινόμενων ασθενών ήταν ανεξάρτητο από την ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένων των ιντερφερονών, της οξικής γλαταμερίνης, της φινγκολιμόδης και της ναταλιζουμάμπης). Η δόση του Fampyra ήταν 10 mg δύο φορές την ημέρα. **Μελέτες MS-F203 και MS-F204** Το κύριο καταληκτικό σημείο στις μελέτες MS-F203 και MS-F204 ήταν το ποσοστό ανταποκρινόμενων ασθενών στην ταχύτητα βάδισης, όπως μετρήθηκε από τη δοκιμασία χρονομετρομένης βάδισης 25 ποδιών (T25FW, Timed 25-foot Walk). Ως ανταποκρινόμενος ορίζεται ο ασθενής ο οποίος παρουσίασε σταθερά μεγαλύτερη ταχύτητα βάδισης για τουλάχιστον τρεις από τις πιθανές τέσσερις επισκέψεις κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου σε σύγκριση με τη μέγιστη τιμή που παρουσίασε σε πέντε επισκέψεις, κατά τη διάρκεια των οποίων δεν λάμβανε θεραπεία. Ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λάμβανε θεραπεία με Fampyra ανταποκρίθηκε σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο (MS-F203: 34,8% έναντι 8,3%, p<0,001. MS-F204: 42,9% έναντι 9,3%, p<0,001). Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο Fampyra αύξησαν την ταχύτητα βάδισης τους, κατά μέσο όρο, κατά 26,3% έναντι 5,3% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (p<0,001) (MS-F203) και 25,3% έναντι 7,8% (p< 0,001) (MS-F204). Η βελτίωση παρουσιάστηκε γατώως (εντός εβδομάδων) μετά την έναρξη λήψης του Fampyra. Παρατηρήθηκαν στατιστικά και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στη βάδιση, όπως μετρήθηκε με την κλίμακα βάδισης για σκλήρυνση κατά πλάκας 12 στοιχείων (Multiple Sclerosis Walking Scale 12- item).

Πίνακας 1: Μελέτες MS-F203 και MS-F204

ΜΕΛΕΤΗ *	MS-F203		MS-F204	
	Εικονικό φάρμακο	Fampyra 10 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Fampyra 10 mg δύο φορές την ημέρα
αριθμός (n) ασθενών	72	224	118	119
Σταθερή βελτίωση	8,3%	34,8%	9,3%	42,9%
Διαφορά		26,5%		33,5%
C _{19,9%} Τιμή P		17,6%, 35,4% < 0,001		23,2%, 43,9% < 0,001

Βελτίωση ≥20%	11,1%	31,7%	15,3%	34,5%
Διαφορά		20,6%		19,2%
CI _{95%} Τιμή P		11,1%, 30,1% <0,001		8,5%, 29,9% <0,001
Ταχύτητα βάδισης πόδια/sec	Πόδια ανά sec	Πόδια ανά sec	Πόδια ανά sec	Πόδια ανά sec
Αρχική τιμή	2,04	2,02	2,21	2,12
Καταληκτικό σημείο	2,15	2,32	2,39	2,43
Μεταβολή	0,11	0,30	0,18	0,31
Διαφορά	0,19		0,12	
τιμή p	0,010		0,038	
Μέσος όρος ποσοστού (%) μεταβολής	5,24	13,88	7,74	14,36
Διαφορά	8,65		6,62	
τιμή p	< 0,001		0,007	
MSWS-12-score [μέση τιμή, τυπικό σφάλμα μέσης τιμής (sem)]				
Αρχική τιμή	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
Μέσος όρος μεταβολής	-0,01 (1,46)	-2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	-2,77 (1,20)
Διαφορά	2,83		3,65	
τιμή p	0,084		0,021	
LEMMT [μέση τιμή, τυπικό σφάλμα μέσης τιμής (sem)] (Μη αυτόματος έλεγχος των μυών των κάτω άκρων)				
Αρχική τιμή	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
Μέσος όρος μεταβολής	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
Διαφορά	0,08		0,05	
τιμή p	0,003		0,106	
Βαθμολογία Ashworth (Ένας έλεγχος μυϊκής σπαστικότητας)				
Αρχική τιμή	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
Μέσος όρος μεταβολής	-0,09 (0,037)	-0,18 (0,022)	-0,07 (0,033)	-0,17 (0,032)
Διαφορά	0,10		0,10	
τιμή p	0,021		0,015	

Μελέτη 218MS305 Η μελέτη 218MS305 διεξήχθη σε 636 άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας και ανικανότητα βάδισης. Η διάρκεια της διπλά τυφλής θεραπείας ήταν 24 εβδομάδες με διάρκεια παρακολούθησης μετά τη θεραπεία 2 εβδομάδων. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η βελτίωση στην ικανότητα βάδισης, που μετρήθηκε ως το ποσοστό ασθενών στους οποίους επετεύχθη μέση βελτίωση ≥ 8 σημείων από την αρχική βαθμολογία της MSWS-12 σε διάστημα 24 εβδομάδων. Στην παρούσα μελέτη υπήρξε μια στατιστικά σημαντική θεραπευτική διαφορά, με ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβε θεραπεία με Fampyra να καταδεικνύει βελτίωση στην ικανότητα βάδισης, σε σύγκριση με τους ασθενείς ελεγχόμενους με εικονικό φάρμακο (σχετικός κίνδυνος της τάξης του 1,38 (95% CI: [1,06, 1,70])). Βελτιώσεις γενικά εμφανίστηκαν εντός 2 έως 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, και εξαφανίστηκαν εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Fampyra κατέδειξαν επίσης μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στη χρονομετρημένη δοκιμασία «σήκω και προχώρα» (Timed Up and Go, TUG), μια μέτρηση της στατικής και δυναμικής ισορροπίας και της σωματικής κινητικότητας. Σε αυτό το δευτερεύον καταληκτικό σημείο, σε ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβε θεραπεία με Fampyra επετεύχθη ≥ 15% μέση βελτίωση από την αρχική ταχύτητα της TUG για χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η διαφορά στην κλίμακα ισορροπίας Berg (Berg Balance Scale, BBS, μια μέτρηση της στατικής ισορροπίας) δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Fampyra κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική μέση βελτίωση στη βαθμολογία σωματικής αξιολόγησης από την αρχική τιμή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στην κλίμακα επίδρασης της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Multiple Sclerosis Impact Scale, MSIS-29) (διαφορά LSM -3,31, p<0,001).

Πίνακας 2: Μελέτη 218MS305

Χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων	Εικονικό φάρμακο N = 318*	Fampyra 10 mg δύο φορές την ημέρα N = 315*	Διαφορά (95% CI) τιμή p
Ποσοστό ασθενών με μέση βελτίωση ≥ 8 σημείων από την αρχική βαθμολογία της MSWS-12	34%	43%	Διαφορά κινδύνου: 10,4% (3% , 17,8%) 0,006
Βαθμολογία της MSWS-12 Αρχική τιμή Βελτίωση από την αρχική τιμή	65,4 -2,59	63,6 -6,73	LSM: -4,14 (-6,22 , -2,06) <0,001
TUG Ποσοστό ασθενών με μέση βελτίωση ≥ 15% στην ταχύτητα της TUG	35%	43%	Διαφορά κινδύνου: 9,2% (0,9% , 17,5%) 0,03
TUG Αρχική τιμή Βελτίωση από την αρχική τιμή (δευτερόλεπτα)	27,1 -1,94	24,9 -3,3	LSM: -1,36 (-2,85, 0,12) 0,07

Βαθμολογία της σωματικής αξιολόγησης MSIS-29				LSM: -3,31 (-5,13 , -1,50) <0,001
Αρχική τιμή	55,3	52,4		
Βελτίωση από την αρχική τιμή	-4,68	-8,00		
Βαθμολογία της BBS				LSM: 0,41 (-0,13 , 0,95) 0,141
Αρχική τιμή	40,2	40,6		
Βελτίωση από την αρχική τιμή	1,34	1,75		

*Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία = 633, LSM = Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (Least square mean)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Famprya σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας με ανικανότητα βάδισης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Απορρόφηση:** Η φαμπριδίνη που χορηγείται από του στόματος απορροφάται ταχέως και πλήρως από τη γαστρεντερική οδό. Η φαμπριδίνη έχει στενό θεραπευτικό δείκτη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Famprya δεν έχει εκτιμηθεί, αλλά η σχετική βιοδιαθεσιμότητα (συγκριτικά με ένα υδατικό διάλυμα από του στόματος) είναι 95%. Το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης Famprya παρουσιάζει καθυστέρηση στην απορρόφηση της φαμπριδίνης η οποία εκδηλώνεται με πιο αργή αύξηση σε χαμηλότερη τιμή μέγιστης συγκέντρωσης, χωρίς καμία επίδραση στην έκταση της απορρόφησης. Όταν τα δισκία Famprya λαμβάνονται μαζί με τροφή, η μείωση του εμβόδιου κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) για τη φαμπριδίνη είναι περίπου 2-7% (δόση 10 mg). Η μικρή μείωση του AUC δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, η συγκέντρωση C_{max} αυξάνεται κατά 15-23%. Επειδή υπάρχει μια σαφής σχέση μεταξύ της τιμής C_{max} και των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη δόση, συνιστάται να λαμβάνετε το Famprya χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2). **Κατανόμη:** Η φαμπριδίνη είναι ένα λιποδιαλυτό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η μεγαλύτερη ποσότητα της φαμπριδίνης δεν δεσμεύεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος (το δεσμευμένο κλάσμα κυμαίνεται μεταξύ 3-7% στο ανθρώπινο πλάσμα). Ο όγκος κατανομής της φαμπριδίνης είναι περίπου 2,6 l/kg. Η φαμπριδίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα για τη γλυκοπρωτεΐνη Ρ. **Βιομετασχηματισμός:** Στο άνθρωπο, η φαμπριδίνη μεταβολίζεται με οξείδωση σε 3-υδροξυ-4-αμινοπυριδίνη και στη συνέχεια, συζεύσσεται μεθειικά δίνοντας τη θειική 3-υδροξυ-4-αμινοπυριδίνη. Δεν έχει βρεθεί καμία φαρμακολογική δραστηριότητα για τους μεταβολίτες της φαμπριδίνης έναντι των εκλεκτικών διαύλων καλίου *in vitro*. Η 3-υδροξυλιωμένη της φαμπριδίνης σε 3-υδροξυ-4-αμινοπυριδίνη από τα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα φαίνεται να καταλύεται από το κυτόχρωμα P450 2E1 (CYP2E1). Υπήρχαν ενδείξεις άμεσης αναστολής του ενζύμου CYP2E1 από τη φαμπριδίνη σε συγκέντρωση 30 μM (περίπου 12% αναστολή), συγκέντρωση η οποία είναι περίπου 100 φορές υψηλότερη από τον μέσο όρο συγκέντρωσης της φαμπριδίνης στο πλάσμα, που μετράται για το δισκίο των 10 mg. Η επεξεργασία των ανθρώπινων ηπατοκυττάρων καλλιέργειας με φαμπριδίνη είχε μικρή ή καμία επίδραση στην επαγωγή των δραστηριοτήτων των ενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ή CYP3A4/5. **Αποβολή:** Η κύρια οδός αποβολής της φαμπριδίνης είναι η νεφρική απέκκριση, ενώ περίπου το 90% της δόσης ανακτάται στα ούρα ως μητρικό φαρμακευτικό προϊόν εντός 24 ωρών. Η νεφρική κάθαρση (CLR 370 ml/min) είναι σημαντικά υψηλότερη από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης λόγω του συνδυασμού σπειραματικής διήθησης και ενεργής απέκκρισης από τον νεφρικό μεταφορέα OCT2. Στα κόπρανα απεκκρίνεται ποσότητα μικρότερη του 1% της χορηγούμενης δόσης. Το Famprya χαρακτηρίζεται από γραμμική (ανάλογη της δόσης) φαρμακοκινητική με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής απομάκρυνσης περίπου 6 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και σε μικρότερο βαθμό, τα εμβόδια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου (AUC) αυξάνονται ανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη κλινικά σχετικής συσώρευσης της φαμπριδίνης, η οποία λαμβάνεται στη συνιστώμενη δόση, σε ασθενείς με πλήρως λειτουργικούς νεφρούς. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρείται συσώρευση ανάλογη με το βαθμό της δυσλειτουργίας. **Ειδικό πληθυσμό Ηλικιωμένοι:** Το Famprya απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητο από τους νεφρούς. Επειδή η κάθαρση κρεατινίνης είναι γνωστό ότι μειώνεται με την ηλικία, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Η φαμπριδίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν και κατά συνέπεια, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να είναι μειωμένη. Οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία αναμένεται να εμφανίσουν συγκεντρώσεις φαμπριδίνης περίπου 1,7 έως 1,9 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις φαμπριδίνης που επιτυγχάνονται από ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το Famprya δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Η φαμπριδίνη μελετήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από του στόματος σε διάφορα είδη ζώων. Οι ανεπιθύμητες αποκρίσεις στη φαμπριδίνη που χορηγείται από του στόματος ήταν ταχείες κατά την έναρξη και εμφανίζονταν συχνότερα εντός των πρώτων δύο ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Τα κλινικά σημεία μετά από μεγάλες εφάπαξ δόσεις ή από επαναλαμβανόμενες μικρότερες δόσεις ήταν παρόμοια σε όλα τα είδη που μελετήθηκαν και περιλάμβαναν τρόμου, σπασμούς, αταξία, δύσπνοια, διασταλμένες κόρες, κατάπτωση, μη φυσιολογική φώνηση, αυξημένη αναπνοή και υπερβολική σιελόρροια. Επίσης, παρατηρήθηκε παθολογική βλάβη και υπερ-ευερεσιότητα. Αυτά τα κλινικά σημεία ήταν αναμενόμενα και αντιπροσωπεύουν τροποποίηση του φαρμακολογικού στόχου πέρα από το σημείο αποτελεσματικότητας της φαμπριδίνης. Επρόσθετα, παρατηρήθηκαν μεμονωμένα περιστατικά θανατηφόρων απορράξεων της συροποιητικής οδού σε αρουραίους. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων θα πρέπει να διαλευκανθεί στο μέλλον, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αιτιώδης σχέση με τη θεραπεία με φαμπριδίνη. Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα αρουραίων και κουνελιών, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους και της βιωσιμότητας των κυμμάτων και των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τη μητέρα. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε αυξημένος κίνδυνος δυσπλασιών ή ανεπιθύμητων ενεργειών στη γονιμότητα. Σε μια σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών, η φαμπριδίνη δεν κατέδειξε κανένα μεταλλαξιογόνο, κλαστογόνο ή καρκινογόνο δυναμικό. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων Πυρήνας του δισκίου:** Υδρομελλόζη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, Στεατικό μαγνήσιο **Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:** Υδρομελλόζη, Διοξείδιο τιτανίου (E-171), Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 3 χρόνια. Μετά το πρώτο άνοιγμα του φιαλιδίου, χρησιμοποιήστε το εντός 7 ημερών. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Φυλάσσετε τα δισκία στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως και την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Το Famprya διατίθεται είτε σε φιαλίδια ή σε συσκευασίες τύπου blister. **Φιαλίδια** Φιαλίδιο από HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, high-density polyethylene) με πώματα πολυπροπυλενίου. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 14 δισκία και ένα αποξηραντικό από γέλη οξειδίου του πυριτίου. Μέγεθος συσκευασίας 28 (2 φιαλίδια των 14) δισκίων. Μέγεθος συσκευασίας 56 (4 φιαλίδια των 14) δισκίων. **Συσκευασίες τύπου blister** Φύλλο blister (αλουμίνιο/αλουμίνιο), κάθε δισκίο blister περιέχει 14 δισκία. Μέγεθος συσκευασίας των 28 (2 blisters των 14) δισκίων. Μέγεθος συσκευασίας των 56 (4 blisters των 14) δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή οι μορφές συσκευασίας. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Καμία ειδική υποχρέωση. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Ολλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/11/699/001, EU/1/11/699/002, EU/1/11/699/003, EU/1/11/699/004 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΕΞΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουλίου 2011, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαΐου 2017 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 10/2021 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> **Ενδεικτική Ν.Τ.(Ε):** FAMPRYA PR.TAB 10MG/TAB B1x56 (BLIST4x14): 116,07€. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστερά (dimethyl fumarate)

Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστερά (dimethyl fumarate)

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Πράσινα και άσπρα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg», που περιέχουν μικροδοσία.

Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Πράσινα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg», που περιέχουν μικροδοσία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους πληθυσμούς στους οποίους έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δοσολογία

Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση. Ο ασθενής μπορεί να πάρει τη δόση που παρέλειψε μόνο εάν αφήσει μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα.

Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Ειδικό πληθυσμό

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από το στόμα.

Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαίρειται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροδοσίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υποψία προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) ή επιβεβαιωμένη PML.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις

Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστερά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων [≥ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)] και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης (≥ 2 ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστερά. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανσφερασών στον ορό (π.χ. αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)) και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων.

Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Το Tecfidera δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με σοβαρή λεμφοπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$).

Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες.

Στους ασθενείς με λεμφοπενία συνιστάται, λόγω αυξημένου κινδύνου για προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML), αυξημένη επαγρύπνηση ως εξής:

- Το Tecfidera θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$) που επιμένει για περισσότερους από 6 μήνες.
- Σε ασθενείς με μειώσεις του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως $<0,8 \times 10^9/l$ που παραμένουν για περισσότερους από 6 μήνες, η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας με Tecfidera θα πρέπει να επαναξιολογηθεί.
- Σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN), όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των απόλυτων αριθμών λεμφοκυττάρων. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πρόσθετοι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν περαιτέρω τον μεμονωμένο κίνδυνο για PML (βλ. υποπαραγράφο σχετικά με την PML παρακάτω).

Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη ανάκαμψη (βλ. παράγραφο 5.1). Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση.

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσος μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Έχει αναφερθεί PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον *John-Cunningham* (JCV), η οποία μπορεί να αποδixθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία.

Έχουν παρουσιαστεί περιστατικά PML με τον φουμαρικό διμεθυλεστερά και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος επί εδάφους λεμφοπενίας (αριθμός λεμφοκυττάρων μικρότερος από το LLN). Η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή λεμφοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο PML με το Tecfidera, ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς με ήπια λεμφοπενία.

Οι πρόσθετοι παράγοντες που ενδέχεται να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο PML επί εδάφους λεμφοπενίας είναι:

- η διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Περιστατικά PML εμφανίστηκαν μετά από περίπου 1 έως 5 έτη θεραπείας, ωστόσο η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι γνωστή.
- οι σημαντικές μειώσεις του αριθμού των CD4+ και ειδικά των CD8+ T λεμφοκυττάρων,

τα οποία είναι σημαντικά για την ανοσολογική άμυνα (βλ. παράγραφο 4.8) και - η προηγούμενη ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία (βλ. παρακάτω).

Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τους ασθενείς τους για να προσδιορίσουν εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει αυτό, εάν τα συγκεκριμένα συμπτώματα είναι τυπικά ΠΣ ή πιθανώς υποδηλώνουν PML. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να αναστέλλεται και χρειάζεται να πραγματοποιούνται κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού DNA του JCV στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) μέσω της μεθοδολογίας της ποστικής αλυσωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε ιδιαίτερη εγρήγορση ως προς τα συμπτώματα που υποδηλώνουν PML τα οποία μπορεί να περάσουν απαρατήρητα από τον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευτούν να ενημερωθούν τον σύμβροφό ή τους φροντιστές τους σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς εκείνοι ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα που ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται.

Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JC. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά του JCV στον ορό δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστερά. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JC.

Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει PML, το Tecfidera πρέπει να διακοπεί οριστικά. Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικές της νόσου σε Tecfidera. Η συμβολή προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστερά είναι πιθανή.

Περιστατικά PML έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες με νταλιζουμάμπη, για την οποία η PML αποτελεί τεκμηριωμένο κίνδυνο. Οι ιατροί θα πρέπει να έχουν υπόψη ότι περιστατικά PML που εμφανίζονται μετά από πρόσφατη διακοπή της νταλιζουμάμπης ενδέχεται να μην συνοδεύονται από λεμφοπενία.

Επιπλέον, η πλειονότητα των επιβεβαιωμένων περιστατικών PML με το Tecfidera εμφανίστηκε σε ασθενείς με προηγούμενη ανοσοτροποποιητική θεραπεία.

Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προσθήκη ανοσολογικής επίδρασης, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω).

Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Ερυθρίαση

Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Δεδομένα από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλεστερά ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαβείται από προσταγλανδίνες. Ένας βραχύς κύκλος θεραπείας με 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επωφελής σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ερυθρίαση (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η σοβαρότητα της ερυθρίασης για το διάστημα της περιόδου χορήγησης δόσης.

Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστερά παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν αντίδρασης υπερευαίσθησης ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδούς αντίδρασης μετά τη χορήγηση του Tecfidera μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, υπόζια, υπόταση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός επαγωγής της αναφυλαξίας από τον φουμαρικό

διμεθυλεστερά δεν είναι γνωστός. Αντιδράσεις γενικά εμφανίζονται μετά την πρώτη δόση, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διακόπτουν το Tecfidera και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8).

Λοιμώξεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Ωστόσο, λόγω των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων του Tecfidera (βλ. παράγραφο 5.1), εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων).

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,8 x 10⁹/l ή <0,5 x 10⁹/l (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία κίνδυνης έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της PML (βλ. παράγραφο 4.4 υποπαράγραφο PML).

Λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα

Έχουν προκύψει περιστατικά έρπητα ζωστήρα με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των περιστατικών αυτά ήταν μη σοβαρά, ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά, στα οποία συμπεριλαμβάνονται ο διάχυτος έρπητα ζωστήρας, ο οφθαλμικός έρπητα ζωστήρας, ο ωτικός έρπητα ζωστήρας, ο έρπητα ζωστήρας εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από έρπητα ζωστήρα και η μηνιγγομυελίτιδα από έρπητα ζωστήρα. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρακολουθείτε τους ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera για σημεία και συμπτώματα έρπητα ζωστήρα, ειδικά στην περίπτωση που αναφέρεται συνυπάρχουσα λεμφοπενία. Σε περίπτωση εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία για τον έρπητα ζωστήρα. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με Tecfidera σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Έναρξη της θεραπείας

Η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να ξεκινά σταδιακά προκειμένου να μειωθεί η εμφάνιση ερυθρίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο Fanconi

Έχουν αναφερθεί περιστατικά σύνδρομο Fanconi με τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει φουμαρικό διμεθυλεστερά σε συνδυασμό με άλλους εστέρες του φουμαρικού οξέος. Η πρώτη διάγνωση του συνδρόμου Fanconi και η διακοπή της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστερά είναι σημαντικές για την πρόληψη της εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας και οστεομαλκίας, καθώς το σύνδρομο είναι συνήθως αναστρέψιμο. Τα πιο σημαντικά σημεία είναι πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία (με φυσιολογική επίπεδα σακχάρου στο αίμα), υπεραμινοξουρία και φωσφορατουρία (πιθανώς συνυπάρχουσα με υποφωσφαταιμία). Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως η πολυουρία, η πολιδιδψία και η γγγύ μϊκή αδυναμία. Σε απάντη περιπτώσεις υποφωσφαταιμικής οστεομαλκίας που με εντοπισμένο οστικό πόνο, μπορεί να προκύψουν αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και κατάγματα από υπερβολική επιβάρυνση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το σύνδρομο Fanconi μπορεί να εκδηλωθεί χωρίς αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ή χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε περίπτωση ασαφών συμπτωμάτων, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνδρόμου Fanconi και να διενεργηθούν οι κατάλληλες εξετάσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντιεπιπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετική αύξηση των λοιμώξεων.

Η συγχρήγηση μη ζώντων ενζύμων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα Tecfidera/αμιαμών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, οι ασθενείς από αγωγή με Tecfidera 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή με τη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), ανέπτυξαν μια συγκρίσιμη ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση ≥2 φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμπλοιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (αναμνηστικός εμπλοιασμός) και σε ένα συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγιδοκοκκου οροομάδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου πνευμονιόκοκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο από το T-κύτταρο) ποίκιλε σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Θετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση ≥4 φορές στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα άτομα

σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετάνου και τον πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίτη ορότυπου 3 υπέρ της ομάδας της μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστημικών).

Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρας και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρας (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρας) από πρωτεΐνες.

Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατινιμέρη, δοκίμαστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρας.

Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαφείται από προσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμο) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, που χορηγήθηκαν για διάστημα 4 ημερών και για διάστημα 4 εβδομάδων, αντίστοιχα, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συγχρόνηση με Tecfidera σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παράγραφους 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή λίθια) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πρωτεϊνουρία βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.4 Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις).

Η κατάλυση μέτριων ποσοτήτων οινόπνευματος δεν μετέβαλε την έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κατάλυση μεγάλων ποσοτήτων ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) θα πρέπει να αποφεύγεται για μια ώρα από τη λήψη του Tecfidera, καθώς το οινόπνευμα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

In vitro μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρόνηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νορεστιμάτη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρας σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρας στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tecfidera δεν έχει καμία ή έχει ασημαντή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση

στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, αλλά καμία επίδραση που δυνητικά επηρεάζει αυτή την ικανότητα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε κλινικές μελέτες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 10\%$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβλήματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβλήματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμβλήματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση $>1\%$) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμβλήματα (4%).

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.513 ασθενείς για χρονικές περιόδους έως και 12 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 11.318 άνθρωπο-έτη. Συνολικά 1.169 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για τουλάχιστον 5 έτη και 426 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για τουλάχιστον 10 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από κλινικές μελέτες, μετεγγραφικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παραιοσίτιδες	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)	Μη γνωστές
	Έρπης ζωστήρας	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
	Θρομβοπενία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαίσθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλαξία	Μη γνωστές
	Δύσπνοια	Μη γνωστές
	Υποξία	Μη γνωστές
	Υπόταση	Μη γνωστές
	Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Εξάψεις	Συχνές
	Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Ρινόρροια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές
	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
	Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
	Λευκοματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Ερυθρίωση

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίωσης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίωση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίωση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίωσης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίωση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίωση, η πλειονότητα παρουσίασε συμπτώματα ερυθρίωσης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δόθηκαν λόγω ερυθρίωσης. Σοβαρή ερυθρίωση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Γαστρεντερικές

Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δόθηκαν λόγω των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική λειτουργία

Βάσει δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών εμφάνισε τιμές < 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥ 3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν < 1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χοληρυθρίνης κατά > 2 φορές το ULN. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της

ολικής χοληρυθρίνης κατά > 2 φορές το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίοι υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας.

Λεμφοπενία

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (> 98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή έναρξης. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων < $0,5 \times 10^9/l$ σε < 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων < $0,2 \times 10^9/l$ σε 1 ασθενή οι οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο.

Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 41% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera είχαν λεμφοπενία (οριζόμενη στις συγκεκριμένες μελέτες ως < $0,91 \times 10^9/l$). Ητια λεμφοπενία (αριθμοί $\geq 0,8 \times 10^9/l$ έως < $0,91 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών, μέτρια λεμφοπενία (αριθμοί $\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως < $0,8 \times 10^9/l$) που επέμεινε για τουλάχιστον έξι μήνες παρατηρήθηκε στο 11% των ασθενών, σοβαρή λεμφοπενία (αριθμοί < $0,5 \times 10^9/l$) που επέμεινε για τουλάχιστον έξι μήνες παρατηρήθηκε στο 2% των ασθενών. Στην ομάδα με τη σοβαρή λεμφοπενία, ο αριθμός λεμφοκυττάρων στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρέμεινε < $0,5 \times 10^9/l$ με τη συνέχιση της θεραπείας. Επιπλέον, σε μια μη ελεγχόμενη, προοπτική μελέτη μετά την κυκλοφορία στην αγορά, κατά την εβδομάδα 48 της θεραπείας με Tecfidera (n=185), παρουσιάστηκε μέτρια (αριθμός $\geq 0,2 \times 10^9/l$ έως < $0,4 \times 10^9/l$) ή σοβαρή (< $0,2 \times 10^9/l$) μείωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 37% ή 6% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ παρουσιάστηκε πιο συχνή μείωση των CD8+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 59% των ασθενών με τιμές < $0,2 \times 10^9/l$ και στο 25% των ασθενών με αριθμό < $0,1 \times 10^9/l$. Σε ελεγχόμενες με μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που δόθηκαν τη θεραπεία με Tecfidera με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN) παρακολούθησαν ως προς την ανάκαμψη του αριθμού λεμφοκυττάρων στο LLN (βλ. παράγραφο 5.1).

Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της PML και των ευκαριακών λοιμώξεων

Έχουν αναφερθεί με το Tecfidera περιστατικά λοιμώξεων από τον ιό John Cunningham (JCV) που προκάλεσαν προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) (βλ. παράγραφο 4.4). Η PML μπορεί να είναι θανατηφόρα ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Σε μία από τις κλινικές δοκιμές, ένας ασθενής που λάμβανε Tecfidera εκδήλωσε PML επί εδάφους παρατεταμένης σοβαρής λεμφοπενίας (αριθμός λεμφοκυττάρων κυρίως < $0,5 \times 10^9/l$ για 3,5 έτη), με θανατηφόρα έκβαση. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, η PML εκδηλώθηκε επίσης παρουσία μέτριας και ήπιας λεμφοπενίας (> $0,5 \times 10^9/l$ έως < LLN, όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου).

Σε αρκετές περιπτώσεις PML με καθορισμένους υποομάδες T λεμφοκυττάρων κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της PML, ο αριθμός των CD8+ T λεμφοκυττάρων διαπιστώθηκε ότι ήταν μειωμένος (< $0,1 \times 10^9/l$, ενώ οι μειώσεις του αριθμού CD4+ T λεμφοκυττάρων διέφεραν (κυμαίνονταν από < $0,05$ έως $0,5 \times 10^9/l$) και συσχετιζόνταν σε μεγαλύτερο βαθμό με τη συνολική βαρύτητα της λεμφοπενίας (< $0,5 \times 10^9/l$ έως < LLN). Συνεπώς, η αναλογία CD4+/CD8+ αυξήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς.

Η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή λεμφοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο PML με το Tecfidera, ωστόσο, έχει εμφανιστεί PML και σε ασθενείς με ήπια λεμφοπενία. Επιπλέον, η πλειονότητα των περιστατικών PML μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς ηλικίας > 50 ετών.

Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα με τη χρήση του Tecfidera. Σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη, στην οποία 1.736 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση λαμβάνουν Tecfidera, περίπου το 5% των ασθενών εκδήλωσαν ένα ή περισσότερα συμπτώματα έρπητα ζωστήρα, τα οποία ήταν στην πλειονότητα τους ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Τα περισσότερα άτομα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εκδήλωσαν σοβαρή λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων υψηλότερους από το κατώτερο φυσιολογικό όριο. Σε μια πλειονότητα ατόμων τα οποία είχαν ταυτόχρονα αριθμούς λεμφοκυττάρων μικρότερους από το LLN, η λεμφοπενία αξιολογήθηκε ως μέτρια ή σοβαρή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, τα περισσότερα περιστατικά λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα ήταν μη σοβαρά και υποχώρησαν με τη χορήγηση θεραπείας. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) σε ασθενείς με λοιμώξη από έρπητα ζωστήρα. Ωστόσο, στις περιπτώσεις όπου αναφέρθηκε, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν μέτρια ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως < $0,8 \times 10^9/l$) ή σοβαρή (< $0,5 \times 10^9/l$ έως $0,2 \times 10^9/l$) λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές. Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν

σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων.

Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ηωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Tecfidera σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμός ασφάλειας, n=22), ακολουθούμενη από μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων (240 mg δύο φορές την ημέρα, πληθυσμός ασφάλειας n=20), το προφίλ ασφάλειας φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα	Κύπρος
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr	Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία Τηλ: +357 22608607 Φαξ: + 357 22608669 Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AX07

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός με τον οποίο ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ασκεί τις θεραπευτικές του δράσεις στην πολλαπλή σκλήρυνση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η φαρμακοδυναμική απόκριση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα μεσολαβείται κυρίως μέσω της ενεργοποίησης της μεταγραφικής οδού του πυρηνικού παράγοντα Nrf2 (Nuclear factor [erythroid-derived 2]-like 2 (Nrf2)). Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει μέσω ανιούσας ρύθμισης τα αντιοξειδωτικά γονίδια που εκκρύνονται από τον Nrf2 των ασθενών (π.χ. αφυδρογονάση NAD(P)H, κινίνη 1, [NQO1]).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

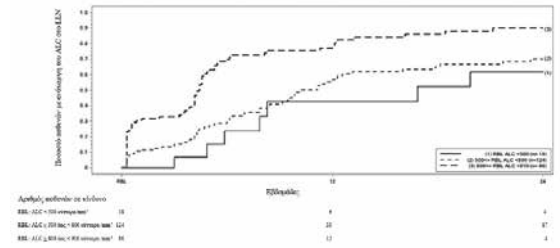
Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Σε προκλινικές και κλινικές μελέτες, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας παρουσίασε αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Σε προκλινικά μοντέλα, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας, ο κύριος μεταβολίτης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, μείωσαν σημαντικά την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων και την επακόλουθη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών ως ανταπόκριση στα φλεγμονώδη ερεθίσματα. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ψωρίαση, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας επηρέασε τους φαινοτύπους των λεμφοκυττάρων μέσω κατώσας ρύθμισης των προφλεγμονωδών κυτοκινών (T_H1, T_H17, T_H17) και προέβλεψε σε παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (T_H2). Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας κατέδειξε θεραπευτική δράση σε πολλαπλά μοντέλα φλεγμονωδών και νευροφλεγμονωδών τραυματισμών. Σε μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (DEFINE, CONFIRM και ENDORSE), κατά τη θεραπεία με Tecfidera, οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων μειώθηκαν, κατά μέσο όρο περίπου κατά 30% από την αρχική τους τιμή, στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με Tecfidera με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN, 910 κύτταρα/mm³) παρακολούθησαν ως προς την ανάκαμψη του αριθμού λεμφοκυττάρων στο LLN.

Το σχήμα 1 δείχνει το ποσοστό των ασθενών που εκτιμήθηκε ότι έφτασαν το LLN, με βάση τη μέθοδο Kaplan Meier, χωρίς παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία. Ως τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL) ορίστηκε ο τελευταίος ALC κατά τη θεραπεία, πριν τη διακοπή του Tecfidera. Το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών που ανέκαμψαν στο LLN (ALC $\geq 0,9 \times 10^9/l$) την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24, οι οποίοι είχαν ήπια, μέτρια ή σοβαρή λεμφοπενία στην RBL, παρατίθεται στον Πίνακα 1,

τον Πίνακα 2 και τον Πίνακα 3 με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% κατά σημείο. Το τυπικό σφάλμα του Kaplan-Meier εκτιμητή της συνάρτησης επιβίωσης έχει υπολογιστεί με τον τύπο του Greenwood.

Σχήμα 1: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών με ανάκαμψη στο \geq LLN 910 κύτταρα/mm³ από την τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL)



Πίνακας 1: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, ήπια λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

Αριθμός ασθενών με ήπια λεμφοπενία ^a σε κίνδυνο	Τιμή αναφοράς N=86	Εβδομάδα 12 N=12	Εβδομάδα 24 N=4
Ποσοστό που έφτασε στο LLN (95% CI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Ασθενείς με ALC < 910 και ≥ 800 κύτταρα /mm³ στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

Πίνακας 2: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, μέτρια λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

Αριθμός ασθενών με μέτρια λεμφοπενία ^a σε κίνδυνο	Τιμή αναφοράς N=124	Εβδομάδα 12 N=33	Εβδομάδα 24 N=17
Ποσοστό που έφτασε στο LLN (95% CI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Ασθενείς με ALC < 800 και ≥ 500 κύτταρα/mm³ στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

Πίνακας 3: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, σοβαρή λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

Αριθμός ασθενών με σοβαρή λεμφοπενία ^a σε κίνδυνο	Τιμή αναφοράς N=18	Εβδομάδα 12 N=6	Εβδομάδα 24 N=4
Ποσοστό που έφτασε στο LLN (95% CI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Ασθενείς με ALC < 500 κύτταρα/mm³ στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πραγματοποιήθηκαν δύο τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες, διάρκειας 2 ετών, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (DEFINE με 1.234 ασθενείς και CONFIRM με 1.417 ασθενείς) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS). Σε αυτές τις μελέτες δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης.

Η αποτελεσματικότητα (βλ. παρακάτω πίνακα) και η ασφάλεια καταδείχθηκαν σε ασθενείς με βαθμολογίες στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (Expanded Disability Status Scale, EDSS) που κμωαίνονταν από 0 έως και 5, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια του έτους πριν από την τυχαίοποίηση ή στις 6 εβδομάδες πριν από την τυχαίοποίηση είχαν μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου που καταδείκνυε τουλάχιστον μία Gd πρόσλαμβάνουσα βλάβη (Gd+). Η μελέτη CONFIRM περιελάμβανε τυφλή αξιολόγηση (δηλαδή ο ιατρός/ο ερευνητής ο οποίος αξιολογούσε την ανατροπή στη θεραπεία της μελέτης δεν γνώριζε τη θεραπεία) του συγκριτικού φαρμάκου αναφοράς της οκτής γλατιραμέρης.

Στη Μελέτη DEFINE, οι ασθενείς είχαν τα παρακάτω διάμεσα αρχικά χαρακτηριστικά: ηλικία 39 έτη, διάρκεια νόσου 7,0 έτη, βαθμολογία κλίμακας EDSS 2,0. Επιπλέον, 16% των ασθενών είχε βαθμολογία κλίμακας EDSS > 3,5, 28% είχε ≥ 2 υποτροπές

κατά το προηγούμενο έτος και 42% είχε λάβει προηγουμένως άλλες εγκεκριμένες θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση. Στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας, 36% των ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη είχε κατά την αρχική αξιολόγηση βλάβες Gd+ (μέσος αριθμός βλαβών Gd+ 1,4).

Στη Μελέτη CONFIRM, οι ασθενείς είχαν τα παρακάτω διάμεσα αρχικά χαρακτηριστικά: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,0 έτη, βαθμολογία κλίμακας EDSS 2.5. Επιπλέον, 17% των ασθενών είχε βαθμολογία κλίμακας EDSS > 3,5, 32% είχε ≥2 υποτροπές κατά το προηγούμενο έτος και 30% είχε λάβει προηγουμένως άλλες εγκεκριμένες θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση. Στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας, 45% των ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη είχε κατά την αρχική αξιολόγηση βλάβες Gd+ (μέσος αριθμός βλαβών Gd+ 2,4).

Σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Tecfidera είχαν κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική μείωση στο κύριο τελικό σημείο της μελέτης DEFINE, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι υποτροπιάσαν στα 2 έτη, καθώς και στο κύριο τελικό σημείο της μελέτης CONFIRM, δηλαδή το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) στα 2 έτη.

Το ARR για την οξική γλαταμερή και το εικονικό φάρμακο ήταν 0,286 και 0,401, αντίστοιχα, στη μελέτη CONFIRM, αντιστοιχώντας σε μείωση 29% (p=0,013), το οποίο συμφωνεί με τις εγκεκριμένες πληροφορίες συστατογράφησης.

	DEFINE		CONFIRM		
	Εικονικό φάρμακο	Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα	Οξική γλαταμερή
Μέσος (διάμεσος) αριθμός βλαβών Gd στα 2 έτη	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Μέσος (διάμεσος) αριθμός νέων υπόπικνων βλαβών T1 σε διάστημα 2 ετών	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Μέση αναλογία βλαβών (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

*Όλες οι αναλύσεις των κλινικών τελικών σημείων ήταν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας. #Η ανάλυση μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιήθηκε στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας *Τιμή p < 0,05, **τιμή p < 0,01, ***τιμή p < 0,0001, #μμ στατιστικά σημαντική

	DEFINE		CONFIRM		
	Εικονικό φάρμακο	Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα	Οξική γλαταμερή
Κλινικά τελικά σημεία^a					
Αρ. ασθενών	408	410	363	359	350
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Αναλογία ποσοστού (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Ποσοστό με υποτροπή	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη επιδείνωση αναπηρίας 12 εβδομάδων	0,271	0,164**	0,169	0,128*	0,156#
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη επιδείνωση αναπηρίας 24 εβδομάδων	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Τελικά σημεία μαγνητικής τομογραφίας^b					
Αρ. ασθενών	165	152	144	147	161
Μέσος (διάμεσος) αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων βλαβών T2 σε διάστημα 2 ετών	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Μέση αναλογία βλαβών (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)

Σε μια ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη επέκτασης 8 ετών (ENDORSE), εντάχθηκαν 1.736 επιλέξιμοι ασθενείς με RRMS από τις βασικές μελέτες (DEFINE και CONFIRM). Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας του Tecfidera σε ασθενείς με RRMS. Από τους 1.736 ασθενείς, περίπου οι μισοί (909, 52%) λάμβαναν θεραπεία για 6 έτη ή περισσότερο. Οι 501 ασθενείς λάμβαναν συνεχή θεραπεία με Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα και στις 3 μελέτες και 249 ασθενείς, που είχαν προηγουμένως λάβει εικονικό φάρμακο στις μελέτες DEFINE και CONFIRM, λάμβαναν θεραπεία με 240 mg δύο φορές την ημέρα στη μελέτη ENDORSE. Οι ασθενείς που λάμβαναν συνεχόμενη θεραπεία δύο φορές την ημέρα έλαβαν θεραπεία για έως 12 έτη.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης ENDORSE, οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα δεν παρουσίασαν υποτροπή. Για τους ασθενείς υπό συνεχόμενη θεραπεία δύο φορές την ημέρα και στις 3 μελέτες, το προσαρμοσμένο ARR ήταν 0,187 (95% CI: 0,156, 0,224) στις μελέτες DEFINE και CONFIRM και 0,141 (95% CI: 0,119, 0,167) στη μελέτη ENDORSE. Για τους ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει εικονικό φάρμακο, το προσαρμοσμένο ARR μειώθηκε από 0,330 (95% CI: 0,266, 0,408) στις μελέτες DEFINE και CONFIRM σε 0,149 (95% CI: 0,116, 0,190) στη μελέτη ENDORSE.

Στη μελέτη ENDORSE, η πλειονότητα των ασθενών (> 75%) δεν είχαν επιβεβαιωμένη επιδείνωση αναπηρίας (μετρούμενη ως επιδείνωση αναπηρίας διατηρούμενη για 6 μήνες). Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα και από τις τρεις μελέτες κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει Tecfidera είχαν σταθερά και χαμηλά ποσοστά επιβεβαιωμένης επιδείνωσης αναπηρίας με ελαφρά αύξηση στις μέσες βαθμολογίες της κλίμακας EDSS στη μελέτη ENDORSE. Οι αξιολογήσεις της MRI (έως το έτος 6, συμπεριλαμβανομένων 752 ασθενών που είχαν στο παρελθόν συμπεριληφθεί στην κοόρτη MRI των μελετών DEFINE και CONFIRM έδειξαν ότι η πλειονότητα των ασθενών (περίπου 90%) δεν είχαν Gd προσλαμβάνουσες βλάβες. Κατά τα 6 έτη, ο ετήσιος προσαρμοσμένος μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων βλαβών T2 και νέων βλαβών T1 παρέμεινε χαμηλός.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου:

Στις μελέτες DEFINE και CONFIRM, σε μια υποομάδα ασθενών με υψηλή δραστηριότητα της νόσου, παρατηρήθηκε σταθερή επίδραση της θεραπείας στις υποτροπές, ενώ η επίδραση στην επιδείνωση της αναπηρίας που παραμένει για 3 μήνες δεν τεκμηριώθηκε σαφώς. Λόγω του σχεδιασμού των μελετών, η υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως εξής:

- Ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες, σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (n=42 στη μελέτη DEFINE, n=51 στη μελέτη CONFIRM) ή
- Ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε έναν πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας (τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας) με ιντερφερόνη βήτα, παρουσίασαν τουλάχιστον 1 υποτροπή το προηγούμενο έτος ενόσω λάμβαναν θεραπεία και είχαν τουλάχιστον 9 υπέρπικνες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία κρανίου ή τουλάχιστον 1 Gd προσλαμβάνουσα βλάβη ή οι ασθενείς είχαν αμετάβλητο ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών στο προηγούμενο έτος, σε σύγκριση με τα προηγούμενα 2 έτη (n=177 στη μελέτη DEFINE, n=141 στη μελέτη CONFIRM).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Tecfidera αξιολογήθηκε σε μια προοπτική, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη σε 22 παιδιατρικούς ασθενείς με RRMS ηλικίας 13 έως 17 ετών (4 ασθενείς ήταν ηλικίας ≤14 ετών). Οι ασθενείς έλαβαν Tecfidera 120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες,

ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για 24 εβδομάδες. Ο διάμεσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυνμένων υπέρπικτων βλαβών T2 μεταβλήθηκε από 2 στην περίοδο αξιολόγησης πριν τη θεραπεία διάρκειας 8 εβδομάδων σε 0. Ο στις τελευταίες 8 εβδομάδες της περιόδου θεραπείας (διάμεση μεταβολή -2, n=16). Οι ασθενείς εντάχθηκαν στη συνέχεια σε μελέτη επέκτασης για άλλες 96 εβδομάδες. Μεταξύ των 10 ασθενών με δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας μεταξύ των εβδομάδων 64 και 72 της μελέτης επέκτασης, ο διάμεσος αριθμός των ασθενών με νέες ή πρόσφατα διευρυνμένες υπέρπικτες βλάβες T2 ήταν 0 (εύρος 0,2). Κατά τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας (120 εβδομάδες), ο ετσιοποιημένος ρυθμός υποτροπών (ARR) ήταν 0,2, αντιπροσωπεύοντας μια σχετική μείωση των υποτροπών κατά 84,5% (n=20, 95% CI [66,8, 92,8], p <0,0001), σε σύγκριση με το έτος πριν από την έναρξη της θεραπείας. Αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με επιφύλαξη όσον αφορά τους περιορισμούς του σχεδιασμού της μελέτης (κανένα σκέλος ελέγχου, σύγκριση «πριν από τη δόση» έναντι «μετά τη δόση») (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο από του στόματος χορηγούμενος φουμαρικός διμεθυλεστέρα υφίσταται ταχεία προσυστηματική υδρόλυση από τις εσπεράσες και μετατρέπεται στον κύριο μεταβολίτη του, τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, ο οποίος είναι επίσης δραστικός. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν είναι ποσοτικά προσδιορισίμος στο πλάσμα μετά από την από του στόματος χορήγηση του Tecfidera. Επομένως, όλες οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις που σχετίζονται με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα πραγματοποιήθηκαν με τις συγκεντρώσεις του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα στο πλάσμα. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα ελήφθησαν από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Η T_{max} του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα είναι 2 έως 2,5 ώρες. Καθώς τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Tecfidera περιέχουν μικροδισκία, τα οποία προστατεύονται από εντερική επικάλυψη, η απορρόφηση δεν ξεκινά πριν από την απομάκρυνσή τους από το στομάχι (γενικά σε λιγότερο από 1 ώρα). Μετά από χορήγηση 240 mg δύο φορές τη μέρα με φαγητό, η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ήταν 1,72 mg/l και η συνολική έκθεση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) ήταν 8,02 h.mg/l σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Συνολικά, η C_{max} και η AUC αυξήθηκαν σχεδόν αναλογικά σε σχέση με τη δόση, στο εύρος δόσεων που μελετήθηκε (120 mg έως 360 mg). Σε μελέτες σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, χορηγήθηκαν δόσεις των δύο 240 mg με διαφορά 4 ωρών στο πλαίσιο ενός δοσολογικού σχήματος τρεις φορές την ημέρα. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα ελάχιστη συσσώρευση της έκθεσης, αποδίδοντας μια αύξηση της διάρκειας C_{max} κατά 12% σε σύγκριση με τη δοσολογία δύο φορές ημερησίως (1,72 mg/l για τη δοσολογία δύο φορές την ημέρα έναντι 1,93 mg/l για τη δοσολογία τρεις φορές την ημέρα) χωρίς επιπτώσεις για την ασφάλεια.

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Ωστόσο, το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με φαγητό για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα όσον αφορά την ερυθρίαση ή τις γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανόηση

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής μετά τη χορήγηση από του στόματος 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα κυμαίνεται μεταξύ 60 L και 90 L. Η δέσμευση του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα από πρωτεΐνες στο πλάσμα κυμαίνεται, γενικά, μεταξύ 27% και 40%.

Βιομετασχηματισμός

Στους ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς, με λιγότερο από το 0,1% της δόσης να απεκκρίνεται ως αμετάβλητος φουμαρικός διμεθυλεστέρας στα ούρα. Αρχικά μεταβολίζεται από εσπεράσες, με ταυτόχρονη παρουσία στο γαστρεντερικό σωλήνα, το αίμα και τους ιστούς, προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία. Μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Μια μελέτη εφάπαξ δόσης 240 mg ^{14}C -φουμαρικού διμεθυλεστέρα ταυτοποίησε τη γλυκόζη ως τον κύριο μεταβολίτη στα πλάσμα του ανθρώπου. Στους υπόλοιπους μεταβολίτες που υπήρξαν στην κυκλοφορία συγκαταλέγονται το φουμαρικό οξύ, το κιτρικό οξύ και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας. Ο καταβολικός μεταβολισμός του φουμαρικού οξέος πραγματοποιείται μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, με την εκκίνηση CO_2 να αποτελεί την κύρια οδό αποβολής.

Αποβολή

Η εκπνοή CO_2 αποτελεί την κύρια οδό αποβολής του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, η οποία αντιστοιχεί στο 60% της δόσης. Η αποβολή από τους νεφρούς και τα κόπρανα αποτελούν δευτερευουσες οδούς αποβολής, οι οποίες αντιστοιχούν στο 15,5% και 0,9% της δόσης, αντίστοιχα.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα είναι μικρός (περίπου 1 ώρα), ενώ δεν ανευρίσκται φουμαρικός μονομεθυλεστέρας στην κυκλοφορία μετά από 24 ώρες, στην πλειονότητα των ανθρώπων. Δεν παρατηρείται συσσώρευση ημιαρκού φαρμάκου ή φουμαρικού μονομεθυλεστέρα με πολλαπλές δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα στο σχήμα θεραπείας.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα αυξάνει σχεδόν αναλογικά της δόσης σε εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις, στο εύρος δόσεων από 120 mg έως 360 mg που μελετήθηκαν.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Βάσει των αποτελεσμάτων της Ανάλυσης Διακύμανσης (Analysis of Variance,

ANOVA), το σωματικό βάρος αποτελεί την κύρια συμμεταβλητή της έκθεσης (βάσει C_{max} και AUC) σε ασθενείς με RRMS, αλλά δεν επηρέασε τις μετρήσεις της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες. Το φύλο και η ηλικία δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας 65 και άνω δεν έχει μελετηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ των 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα δύο φορές την ημέρα αξιολογήθηκε σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με RRMS ηλικίας 13 έως 17 ετών (n=21). Η φαρμακοκινητική του Tecfidera σε αυτούς τους εφήβους ασθενείς ήταν συνυψητή με αυτή που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς (C_{max} : 2,00±1,29 mg/l, AUC_{0-12h}: 3,62±1,16 h.mg/l, που αντιστοιχεί σε μια συνολική ημερήσια AUC της τάξης των 7,24 h.mg/l).

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η νεφρική οδός αποτελεί μια δευτερεύουσα οδό αποβολής του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, η οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 16% της χορηγούμενης δόσης, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας μεταβολίζονται από εσπεράσες, χωρίς την συμμετοχή του συστήματος του CYP450, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στις παρακάτω ενότητες «Τοξικολογία» και «Αναπαραγωγική τοξικότητα» δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης.

Μεταλλαξιγένεση

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας ήταν αρνητικοί σε μια σειρά *in vitro* δοκιμασιών (Ames, χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα θηλαστικών). Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ήταν αρνητικός στην *in vivo* δοκιμασία μικροκυττάρων σε αρουραίους.

Καρκινογένεση

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα έως και 2 έτη σε ποντίκια και αρουραίους. Χορηγήθηκε φουμαρικός διμεθυλεστέρας από του στόματος σε δόσεις 25, 75, 200 και 400 mg/ημέρα σε ποντίκια και σε δόσεις 25, 50, 100 και 150 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους. Σε ποντίκια, η επίπτωση του καρκινώματος των νεφρικών σωληναρίων αυξήθηκε στη δόση των 75 mg/kg/ημέρα, σε ισοδύναμη έκθεση (AUC) με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Σε αρουραίους, η επίπτωση του καρκινώματος των νεφρικών σωληναρίων αυξήθηκε στη δόση των 100 mg/kg/ημέρα, σε έκθεση περίπου 2 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον κίνδυνο στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Η επίπτωση του θηλώματος του πλακώδους επιθηλίου και του καρκινώματος του μη αδενικού τμήματος του στομάχου (προστόμαχου) αυξήθηκε στα ποντίκια σε ισοδύναμη έκθεση με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο και στους αρουραίους αυξήθηκε σε έκθεση χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (βάσει της AUC). Δεν υπήρχε αντίστοιχο τμήμα στον άνθρωπο με αυτό του προστόμαχου των τρωκτικών.

Τοξικολογία

Πραγματοποιήθηκαν μη κλινικές μελέτες σε τρωκτικά, κουνέλια και πιθήκους με εναύωρη φουμαρικού διμεθυλεστέρα (φουμαρικός διμεθυλεστέρας σε 0,8% υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης) που χορηγήθηκε με στοματικό καθετήρα. Η χρόνια μελέτη σε σκύλους πραγματοποιήθηκε με από του στόματος χορήγηση του καψακίου φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Παρατηρήθηκαν νεφρικές αλλαγές μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα από του στόματος σε ποντίκια, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Σε όλα τα είδη παρατηρήθηκε αναγέννηση του επιθηλίου των νεφρικών σωληναρίων, η οποία είναι ενδεικτική βλάβης. Παρατηρήθηκε υπερπλάσια των νεφρικών σωληναρίων σε αρουραίους κατά τη χορήγηση δόσης εφ' όρου ζωής (μελέτη διάρκειας 2 ετών). Σε σκύλους που έλαβαν καθημερινά δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα από του στόματος για 11 μήνες, το υπολογισθέν όριο για την ατροφία του φλοιού παρατηρήθηκε σε δόση 3 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Σε πιθήκους που έλαβαν καθημερινά δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα από του στόματος για 12 μήνες, παρατηρήθηκε νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων σε δόση 2 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Διάμεση ίνωση και ατροφία του φλοιού παρατηρήθηκαν σε δόση 6 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Στους όρχις αρουραίων και σκύλων, παρατηρήθηκε εκφύλιση του επιθηλίου των σπερματοφόρων σωληναρίων. Τα ευρήματα παρατηρήθηκαν στους αρουραίους σε δόση περίπου ίση με τη συνιστώμενη δόση και στους σκύλους σε δόση 3 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση (βάσει της AUC). Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Τα ευρήματα στον προστόμαχο ποντικών και αρουραίων αποτελούνται από υπερπλασία και υπερκεράτωση του πλακώδους επιθηλίου, φλεγμονή, καθώς και θήλαμα του πλακώδους επιθηλίου και καρκίνωμα σε μελέτες διάρκειας 3 ή 6 μηνών. Δεν υπάρχει αντίστοιχο τμήμα στον άνθρωπο με αυτό του προστόμαχου των ποντικών και των αρουραίων.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αρσενικούς αρουραίους σε δόσεις 75, 250 και 375 mg/kg/ημέρα πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ατόμων έως και την υψηλότερη δόση που εξετάστηκε (τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC). Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος, καθώς και μέχρι την Ημέρα 7 της κύησης, προκάλεσε μείωση του αριθμού των σταδίων του οίστρου ανά 14 ημέρες και αύξησε τον αριθμό των ζώων με παρατεταμένο διοίστρο στην υψηλότερη δόση που εξετάστηκε (11 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC). Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν επηρέασαν τη γονιμότητα ή τον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων που δημιουργήθηκαν.

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τη μεμβράνη του πλακούντα στο εμβρυϊκό αίμα αρουραίων και κουνελιών, με αναλογίες συγκεντρώσεων στο πλάσμα του εμβρύου προς το πλάσμα της μητέρας από 0,48 έως 0,64 και 0,1, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε οποιαδήποτε δόση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αρουραίους ή κουνέλια. Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα σε κυοφορούντες αρουραίους κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα σε δόση 4 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC, καθώς και χαμηλό βάρος εμβρύου και καθυστέρηση της οστεοποίησης (μετατάραξη και φάλαγγες των πίσω άκρων) σε δόση 11 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Το χαμηλότερο βάρος του εμβρύου και η καθυστερημένη οστεοποίηση θεωρήθηκαν επακόλουθα της τοξικότητας για τη μητέρα (μειωμένο σωματικό βάρος και κατανάλωση τροφής). Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις 25, 75 και 150 mg/kg/ημέρα σε κυοφορούντα κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης δεν είχε καμία επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ προκάλεσε μειωμένο σωματικό βάρος της μητέρας σε δόση 7 φορές υψηλότερη της συνιστώμενης δόσης και αύξηση των αποβολών σε δόση 16 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας προκάλεσε χαμηλότερο σωματικό βάρος στην F1 γενιά, καθώς και καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης στα αρσενικά της F1 γενιάς, σε δόση 11 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα της F1 γενιάς. Το χαμηλότερο σωματικό βάρος των απογόνων θεωρήθηκε επακόλουθο της τοξικότητας στη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου (μικροδοσία με εντερική επικάλυψη)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Τάλκης

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Στεατικό μαγνήσιο

Κιτρικός τριαθυλεστέρας

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:1)

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1), σε διασπορά 30%

Σιμεθκόνη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Πολυσorbitικό 80

Περιβλήμα του καψακίου

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Λαμπρό Κυανό FCF (E133)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

Εκτύπωση καψακίου (μαύρο μελάνι)

Κόμμα λακκάς

Υδροξείδιο του καλίου

Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μη φυλάσσετε τις συσκευασίες τύπου κυψέλης στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτούν από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

120 mg καψάκια: 14 καψάκια σε συσκευασίες τύπου κυψέλης αλουμινίου PVC/PE/PVDC-PVC.

240 mg καψάκια: 56 ή 168 καψάκια σε συσκευασίες τύπου κυψέλης αλουμινίου PVC/PE/PVDC-PVC.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Τρόπος Διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

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



Λεωφόρος Κηφισίας 274, 152 32, Χαλάνδρι

Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6896619

E-mail: info@genesishpharma.com

www.genesishpharma.com

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **Ocrevus 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαλύει προς ελαφράς ιριδίτις, και άκρως προς ανοιχτό καφέ διάλυμα. 2. Ποιότητα και ποσοτική σύνθεση: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg οκρελιζουμάμπης σε 10 ml σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από την αραίωση είναι περίπου 1,2 mg/mL. Η οκρελιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα αντι-CD20 που παράγεται σε κύτταρα ωθητικών κινεζικού κρικτικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα εκδόχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. • Υφιστάμενη ενεργή λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.4). • Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής (βλέπε παράγραφο 4.4) • Γνωστές ενεργές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ιχθυλωσότητα:** Για τη βελτίωση της ιχθυλωσότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται σαφώς η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος. **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs):** Το Ocrevus σχετίζεται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες ενδέχεται να αετιάζονται να την απελευθέρωση κυτταρικών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, αλλά έχουν αναφερθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) μπορούν να εμφανιστούν σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρήμα, ερεθισμός του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικός πόνος, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, εξήψη, υπόταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, ταχυκαρδία και αναφυλαξία. **Πριν από την έγχυση:** • Αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων: Θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλη υποδομή για την αντιμετώπιση των σοβαρών αντιδράσεων όπως είναι οι σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR), οι αντιδράσεις υπερευαίσθησης και/ή οι αντιδράσεις αναφυλαξίας. • Υπόταση: Κατά τη διάρκεια των εγχύσεων του Ocrevus μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, ως σύμπτωμα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής των αντιυπερτασικών θεραπειών για 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης του Ocrevus. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (τάξη III & IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) δεν έχουν μελετηθεί. • Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή: Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.2). **Κατά τη διάρκεια της έγχυσης:** • Θα πρέπει να λαμβάνονται τα ακόλουθα μέτρα για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα, όπως είναι ο βροχόσπασμος ή οι παροξύνσεις του άσθματος - απαιτείται άμεση και οριστική διακοπή της έγχυσης τους - απαιτείται χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας - ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται μέχρι την υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να συνοδεύεται κατόπιν επιδείνωσης. • Η διάρκεια ανάμεσα στην υπερευαίσθηση και τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ενδέχεται να είναι δύσκολο σε επίπεδο συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαίσθησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά (βλέπε «Αντιδράσεις υπερευαίσθησης» στα συνώνυμα). **Μετά από την έγχυση:** • Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Ocrevus θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης για τυχόν συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση (IRR). • Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνονται τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία για τους ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs), βλ. παράγραφο 4.2. **Αντιδράσεις υπερευαίσθησης:** θα μπορούσε να εμφανιστεί, επίσης, αντίδραση υπερευαίσθησης (όχι αλλεργική αντίδραση στο φαρμακευτικό προϊόν). Οι οξείες αντιδράσεις υπερευαίσθησης Τύπου I (δισμοελοδωθένες από την IgE) μπορεί να μην είναι δυνατό να διακρίνονται κλινικά από τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Αντίδραση υπερευαίσθησης μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, παρόλο που συνήθως δεν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Όσον αφορά τις επόμενες εγχύσεις, η εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων σε σχέση με αυτά που είχε αντιμετωπίσει παλαιότερα ο ασθενής ή νέων σοβαρών συμπτωμάτων, θα πρέπει να θέσουν την υποψία πιθανής αντίδρασης υπερευαίσθησης. Οι ασθενείς με γνωστή δισμοελοδωθένση από την ανοσοσφαιρίνη E (IgE) υπερευαίσθηση στην οκρελιζουμάμπη δεν πρέπει να λάβουν θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3). **Λοίμωξη:** Η χορήγηση του Ocrevus πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρόμή της λοίμωξης. Συνιστάται η εκτίμηση της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της δόσης, καθώς οι σοβαροί ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (π.χ. με λεμφοπενία, ουδετεροπενία, υπογαμμαφαρμαϊναιμία) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8). Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφανίσαν μία σοβαρή λοίμωξη ήταν παρόμοιο με τα φάρμακα σύγκρισης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η συχνότητα εμφάνισης Λοιμώξεων Βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή) και Βαθμού 5 (θανατοφόρες) ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ωστόσο, στην ΠΠΠΣ ήταν υψηλότερη με το Ocrevus σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις απειλητικές για τη ζωή (1,6% έναντι 0,4%) και τις θανατοφόρες (0,6% έναντι 0%) λοιμώξεις. Όλες οι απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις υποχώρησαν χωρίς διακοπή της οκρελιζουμάμπης. Στην ΠΠΠΣ, οι ασθενείς με δυσκολίες κατάποσης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας από εισρόφηση. Η θεραπεία με Ocrevus μπορεί να αυχθεί περαιτέρω τον κίνδυνο σοβαρής πνευμονίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ιατροί θα πρέπει να αντιμετωπίζουν άμεσα τους ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονία. **Προϊόντα πλυεσταϊκή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ):** Ο κίνδυνος ΠΠΛ δεν μπορεί να αποκλειστεί καθώς λοίμωξη από τον Ιό John Cunningham (JC) που οδηγεί σε ΠΠΛ έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα και άλλες θεραπείες για την ΠΣ, και σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου (π.χ. πληθυσμός ασθενών, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα). Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για πρώιμα σημεία και συμπτώματα ΠΠΛ, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τυχόν νέα ενοχλήσεις ή επιδείνωση των νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων, καθώς αυτά μπορεί να προσομοιάζουν με τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης. Εάν πιθανολογείται ΠΠΛ, η δόση του Ocrevus πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), κατά πρόταση με σκιαγραφική (συγκριτικά με τη μαγνητική τομογραφία πριν τη θεραπεία), της επιβεβαιωτικής εξέτασης εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για από θετικό βιοχημικό/οξύ DNA του ιού John Cunningham (JC), και των επαναληπτικών νευρολογικών εκτιμήσεων. Δεν επιβεβαιώθηκε ΠΠΛ, η οποία μπορεί να διακοπεί οριστικά. **Επανεργροποίηση ηπατίτιδας Β:** Σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα έχει αναφερθεί επανεργροποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραυνόβλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για HBV σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ocrevus σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό HBV (δηλ. ενεργό λοίμωξη, η οποία επιβεβαιώνεται από θετικό αποτέλεσμα για HBsAg και αντι-HB ελέγχο) δεν θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με Ocrevus. Οι ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο (δηλ. αρνητικά για HBsAg και θετικά για το αντισώμα εναντίον του πυρηνό HB (HBcAb +), φορείς HBV (θετικά για το επιφανειακό αντιγόνο, HBsAg+)) θα πρέπει να απευθυνθούν σε ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται από και αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανεργροποίησης της ηπατίτιδας Β. **Ψηφήν ουδετεροπενία:** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης. Παρόλο που ορισμένες περιπτώσεις ήταν Βαθμού 3 ή 4, η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2. Περιπτώσεις ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση του Ocrevus. Σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, συνιστάται μέτρηση των ουδετεροφίλων στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.8). **Κακοήθειες:** Έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού) σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οκρελιζουμάμπη, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Ωστόσο, η επίπτωση κυμαινόνταν στο γενικό ποσοστό που αναμένονταν για τον πληθυσμό με ΠΣ. Θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση μεταξύ οφέλους και κινδύνου για κάθε ασθενή με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια, καθώς και σε ασθενείς που παρακολουθούνται ενεργά για επανεμφάνιση κακοήθειας. Οι ασθενείς με γνωστό ενεργό κακοήθεια δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Ocrevus (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τον καλύτερο δυνατό προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Ανταρξεί στην παράγραφο 4.2 για τους πληθυσμούς που δεν έχουν μελετηθεί. Κατά την ελεγχόμενη περίοδο θεραπείας των κλινικών μελετών, η επίπτωση των μη μελανωματικών δερματικών καρκίνων ήταν χαμηλή, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μεταξύ των ετών θεραπείας 3 και 4 λόγω βασικοκυτταρικού καρκινώματος, η οποία δεν παρατηρήθηκε τα επόμενα έτη. Η επίπτωση παραμένει εντός του γενικού ποσοστού που αναμένονται για τον πληθυσμό με ΠΣ. **Θεραπεία σοβαρά ανοσοκατασταλμένων ασθενών:** Οι ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, η χρήση του Ocrevus ταυτόχρονα με ανοσοκατασταλτικές φαρμακευτικές αγωγές (π.χ. χρόνια κορτικοστεροειδή, μη βιολογικά και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα [DMARDs], μυκοφαινολολό μωφελίλη, κυκλοφωσφamide, αζαθειοπρίνη) οδηγεί σε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαριασμών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την άτυπη πνευμονία και την πνευμονία από Pneumocystis Jirovecii, την πνευμονία από αμεμυελόγιο, τη φυματίωση, την ιστιοπάθεια. Σε οπνές περιπτώσεις, ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν θανατοφόρες. Σε μία διερευνητική ανάλυση διαπιστώθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων: υψηλότερες δόσεις Ocrevus από αυτές που συνιστώνται για την ΠΣ, άλλες συννοσηρότητες και χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών/κορτικοστεροειδών. Δεν συνιστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών ταυτόχρονα με το Ocrevus, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών. Υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με το εάν η ταυτόχρονη χρήση στεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων στην κλινική πρακτική. Στις βασικές μελέτες οκρελιζουμάμπης στην ΠΣ, η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση υποτροπών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης. Κατά την έναρξη του Ocrevus μετά από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά από το Ocrevus, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα αλληλοεπικαλύπτοντων φαρμακοδυναμικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις). Θα πρέπει να γίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Ocrevus λαμβάνοντας υπόψη τη φαρμακοδυναμική ιδιότητα των άλλων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών για την ΠΣ. **Εμβολιασμοί:** Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, μετά από τη θεραπεία με Ocrevus δεν έχει μελετηθεί και ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων (στις κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος για την αποκατάσταση του αριθμού των Β κυττάρων ήταν 72 εβδομάδες). Βλέπε παράγραφο 5.1. Σε μία τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη, οι ασθενείς με ΥΠΣ ήταν σε θέση να ενισχθούν της χημικής ανταπόκρισης, αν και μειωμένες, σε ανατίθεν τετόν, 23 - 29 υποπαρολασοκκινικό εμβόλιο πνευμονιοκόκκου με ή χωρίς ενισχυτικό εμβόλιο, νεοαντιγόνο αιμοκυανίνης της πεταλίδας Keyhole (KLH) και εμβόλια εποχικής γρίπης. Βλ. Παράγραφο 4.5 και 5.1. Συνιστάται να εμβολιάζονται ασθενείς με Ocrevus με εμβόλια εποχικής γρίπης τα οποία είναι αδρανολογικά. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν την κατάσταση ανοσοποίησης των ασθενών που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με Ocrevus. Οι ασθενείς που χρήζουν εμβολιασμό θα πρέπει να ολοκληρώσουν την ανοσοποίηση τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη του Ocrevus. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τους εμβολιασμούς ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5 και 5.1. **Εκθεση in utero στην οκρελιζουμάμπη και εμβολιασμός νεογνών και θρεφών με ζώντα ή ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια.** Λόγω της πιθανής εξέλιξης των Β κυττάρων σε βρέφη μητέρων που έχουν εκτεθεί στο Ocrevus κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται οι εμβολιασμοί με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς να αναβληθούν έως ότου ανακτηθούν τα επιπέδων Β κυττάρων. Επομένως, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων Β-κυττάρων που είναι θετικά σε CD19, σε νεογνά και βρέφη, πριν από τον εμβολιασμό. Συνιστάται όλοι οι εμβολιασμοί, εκτός αυτών με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, να ακολουθούν το τοπικό πρόγραμμα ανοσοποίησης και η μέτρηση των τίτλων απόκρισης πριν προκαλούνται από εμβόλια να λαμβάνεται υπόψη για να ελεγχεται εάν τα άτομα έχουν κατακτήσει μια προστατευτική ανοσοαπόκριση επειδή η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού μπορεί να μειωθεί. Η ασφάλεια και ο χρόνος εμβολιασμού πρέπει να συζητούνται με το γιατρό του βρέφους (βλ. παράγραφο 4.6). **Νάτριο:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας:** Οι σημαντικότερες και

πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και οι λοιμώξεις. Βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8 (υποπαράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων») για περαιτέρω λεπτομέρειες. **Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα:** Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Ocrevus στην Παλλαπλή Σκλήρυνση βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από βασικές κλινικές μελέτες στην παλλαπλή σκλήρυνση (ΥΠΣ και ΠΠΠΣ). Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση του Ocrevus σε 1.311 ασθενείς (3.054 ασθενο-έτη) κατά τη διάρκεια των περιόδων ελεγχόμενης θεραπείας των κλινικών μελετών της ΠΣ. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: 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) και όχι γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας. **Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που αναφέρονται με το Ocrevus (στην ΥΠΣ ή την ΠΠΠΣ)**

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι γνωστές ²
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη	Ηγμορίτιδα, βρογχίτιδα, στοματίτιδα έρπης, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, επιπεφυκίτιδα, κυτταρίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, καταρροή	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη Μ στο αίμα	Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη G στο αίμα	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία	Ουδετεροπενία όψιμης έναρξης
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ¹		

¹ Τα συμπτώματα που αναφέρονται ως σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση περιγράφονται στη συνέχεια στις «σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις».

² Παρατηρήθηκε στο πλαίσιο της κυκλοφορίας στην αγορά - η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις: Στις μελέτες της ΥΠΣ και της ΠΠΠΣ, τα συμπτώματα που συνόδευαν τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, τα εξής: κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρότητα, έμετος, υπέρταση, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, πονόλαιμο, στοματοφαρυγγικό πόνο, δύσπνοια, φαρυγγικό ή λαρυγγικό οίδημα, ναυτία, ταχυκαρδία. Σε ελεγχόμενες μελέτες δεν υπήρξαν θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs). Επιπλέον, τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) στο πλαίσιο της κυκλοφορίας στην αγορά περιελάμβαναν την αναφυλαξία. Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus με συνολική επίπτωση 34,3% συγκριτικά με την επίπτωση του 9,9% στην ομάδα θεραπείας της υπερθερμικής βήτα-1a (έγχυση εικονικού φαρμάκου). Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1 (27,5%) και μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε <10% στη Δόση 4. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας αφορούσε ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις. Το 21,7% και το 10,1% των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με Ocrevus εμφάνισε ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) αντίστοιχα, το 2,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR) και το 0,1% εμφάνισε απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR). Βλέπε παράγραφο 4.4. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus με συνολική επίπτωση 40,1% συγκριτικά με την επίπτωση του 25,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της έγχυσης 1 της Δόσης 1 (27,4%) και μειώθηκε με τις επόμενες δόσεις σε <10% στη δόση 4. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε κάθε ομάδα εμφάνισε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης της κάθε δόσης συγκριτικά με τη δεύτερη έγχυση της συγκεκριμένης δόσης. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) ήταν ήπιες έως μέτριες. Το 26,7% και το 11,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus εμφάνισε ήπιες και μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) αντίστοιχα, το 1,4% εμφάνισε σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Δεν υπήρξαν απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs). Βλέπε παράγραφο 4.4.

Ενταλματική βραχυπρόθεσμα έγχυση των επακόλουθων δόσεων. Σε μία μελέτη (MA30143 Υπομελέτη Βραχυπρόθεσμα Έγχυση) που σχεδιάστηκε για να χαρακτηρίσει το προφίλ ασφάλειας των βραχυπρόθεσμων (2-ωρών) εγχύσεων Ocrevus σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλειπούσα Παλλαπλή Σκλήρυνση, η συχνότητα, η ένταση και οι τύποι των συμπτωμάτων IRR ήταν συνηθισμένοι με εκείνα των εγχύσεων που χορηγήθηκαν σε διάστημα 3,5 ωρών (βλ. ενότητα 5.1 *Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες*). Ο συνολικός αριθμός των παρεμβάσεων που απαιτήθηκαν ήταν χαμηλός και στις δύο ομάδες έγχυσης, ωστόσο, περισσότερες παρεμβάσεις [επιβράδυνση ή προσωρινή διακοπή] χρειάστηκαν για τη διαχείριση των IRRs στη ομάδα βραχυπρόθεσμων (2-ωρών) έγχυσης σε σύγκριση με την ομάδα έγχυσης 3,5 ωρών (8,7% έναντι 4,8%, αντίστοιχα). **Λοίμωξη:** Στις ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες της ΥΠΣ, λοιμώξεις προέκυψαν στο 58,5% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus έναντι του 52,5% των ασθενών που λάμβαναν υπερθερμική βήτα-1a. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus έναντι 2,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με υπερθερμική βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ΠΠΠΣ, λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 72,2% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus έναντι του 69,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις σημειώθηκαν στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus έναντι 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μια αύξηση του ποσοστού των σοβαρών λοιμώξεων στην ΥΠΣ μεταξύ των Ετών 2 και 3, αλλά όχι στα επακόλουθα έτη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην ΠΠΠΣ. **Αναπνευστικές λοιμώξεις:** Το ποσοστό των λοιμώξεων αναπνευστικού τύπου μεγαλύτερου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus συγκριτικά με την υπερθερμική βήτα-1a και το εικονικό φάρμακο. Στις κλινικές μελέτες της ΥΠΣ, το 39,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus και το 33,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υπερθερμική βήτα-1a εμφάνισε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 5,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με υπερθερμική βήτα-1a εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Στην κλινική μελέτη της ΠΠΠΣ, το 48,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 42,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και το 9,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus και το 9,2% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Οι αναπνευστικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες (80 – 90 %). **Έρπης:** Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (ΥΠΣ) κλινικές μελέτες, λοιμώξεις από έρπη αναφέρονταν συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ocrevus σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υπερθερμική-βήτα-1a, συμπεριλαμβανομένου του έρπη ζωστήρα (2,1% έναντι 1,0%), του απλού έρπη (0,7% έναντι 0,1%), του στοματικού έρπη (3,0% έναντι 2,2%), του έρπη γεννητικών οργάνων (0,1% έως 0%) και της λοίμωξης από ερπητόιο (0,1% έναντι 0%). Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και οι ασθενείς ανέκαμψαν με τη λήψη της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με στοματικό έρπη (2,7% έναντι 0,8%) στο σκέλος θεραπείας με Ocrevus. **Εργαστηριακές ανωμαλίες: Ανοσοσφαιρίνες:** Η θεραπεία με Ocrevus οδήγησε σε μείωση της ολικής ανοσοσφαιρίνης στην ελεγχόμενη περίοδο των μελετών, κυρίως λόγω μείωσης των επιπέδων της IgM. Τα κλινικά δεδομένα έχουν δείξει μια συσχέτιση μεταξύ των μειωμένων επιπέδων της IgG (και λιγότερο για την IgM ή IgA) και των σοβαρών λοιμώξεων. **Λεμφοκύτταρα:** Στην ΥΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 20,7% των ασθενών που λάμβαναν Ocrevus σε σύγκριση με 32,6% των ασθενών υπό θεραπεία με υπερθερμική βήτα-1a. Στην ΠΠΠΣ παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 26,3% των ασθενών υπό θεραπεία με Ocrevus έναντι 11,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των εν λόγω μειώσεων που αναφέρθηκαν στους ασθενείς υπό θεραπεία με Ocrevus ήταν βαθμού 1 (<LLN 800 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 500 και 800 κύτταρα/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα του Ocrevus είχαν λεμφοπενία βαθμού 3 (μεταξύ 200 και 500 κύτταρα/mm³). Σε κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκε λεμφοπενία βαθμού 4 (< 200 κύτταρα/mm³). Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια επεισοδίων επιβεβαιωμένης μείωσης του αριθμού των συνολικών λευκοκυττάρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με οκρελιζουμίνη. Ο αριθμός των σοβαρών λοιμώξεων ήταν πολύ χαμηλός για να εξοχθούν οριστικά συμπεράσματα. **Ουδετερόφιλα:** Στην ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο περίοδο θεραπείας (ΥΠΣ), παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων <LLN στο 14,7% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με Ocrevus συγκριτικά με το 40,9% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με υπερθερμική βήτα-1a. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (ΠΠΠΣ), το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με Ocrevus που εμφάνισε μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων ήταν υψηλότερο (12,9%) σε σχέση με τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (10,0%). Μεταξύ αυτών, υψηλότερο ποσοστό ασθενών (4,3%) της ομάδας του Ocrevus είχαν ουδετεροπενία βαθμού 2 ή μεγαλύτερη έναντι 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα του Ocrevus είχαν ουδετεροπενία βαθμού 4 έναντι 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία των μειώσεων του αριθμού των ουδετερόφιλων αφορούσε παροδικά περιστατικά [τα οποία παρατηρήθηκαν μόνο μία φορά για ένα δεδομένο ασθενή που λάμβαναν θεραπεία με Ocrevus] και ήταν βαθμού 1 (μεταξύ <LLN και 1500 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 1000 και 1500 κύτταρα/mm³) ως προς τη βαρύτητα. Ένας ασθενής με ουδετεροπενία βαθμού 3 (μεταξύ 500 και 1000 κύτταρα/mm³) και ένας ασθενής με ουδετεροπενία βαθμού 4 (< 500 κύτταρα/mm³) χρειάστηκαν ειδική θεραπεία με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και συνέχισαν να λαμβάνουν οκρελιζουμίνη μετά το επεισόδιο. Η ουδετεροπενία μπορεί να εμφανιστεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση του Ocrevus (βλ. παράγραφο 4.4). **Άλλες:** Ένας ασθενής, ο οποίος έλαβε 2000 mg Ocrevus, απειώθηκε λόγω συνδρομής συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) άγνωστης αιτιολογίας, μετά από εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) 12 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση. Στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) μπορεί να συνυφάνει η αναφυλακτική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο γαδολίνιο που χρησιμοποιήθηκε στη μαγνητική τομογραφία. **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 των φαρμακευτικών προϊόντων. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ανεπιθύμητο ενεργείας (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **10. Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου:** 20 Απριλίου 2021

Λεπτομέρεις πληροφοριές για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

