

**8^ο ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ**

17-18
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2021

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ

**Achaia
Beach
Πάτρα**

ΗΜΕΡΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

**& Πρωτοβάθμια
Περίθαλψη**

Υβριδικό
συνέδριο:

Φυσική παρουσία
και live streaming

Live

ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΘΟΥΝ
13 ΜΟΡΙΑ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
(CME-CPD)

ΟΡΓΑΝΩΣΗ

ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
ΚΑΙ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ
ΤΜΗΜΑ
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»



Τηλ.: 210 6897552-3
Φαξ: 210 6897555
E-mail: info@gk.gr
Site: www.gk.gr

Οργανωτική και επιστημονική επιτροπή

Πρόεδρος Οργανωτικής Επιτροπής:
Αργυρίου Α.

Πρόεδρος Επιστημονικής Επιτροπής:
Μακρίδου Α.

Γενικοί Γραμματείς:
Καρανάσιος Π.
Λιτσαρδόπουλος Π.
Φλαμπουριάρη Κ.

Μέλη:

Αλεξόπουλος Π.
Αναστοπούλου Γ.
Αριστείδου Σ.
Γεωργίου Π.
Ζήκος Π.
Θεοδωρόπουλος Π.
Κούκιος Κ.
Κούνης Κ.
Κωνσταντινίδης Θ.
Κωσταδήμα Β.
Λιάνας Δ.
Μαγκλάρας Χ.
Μαντζουράνης Γ.
Πανδής Δ.
Παπακωνσταντινόπουλος Π.
Ράλλης Δ.
Ρήγας Γ.
Σολδάτος Π.
Σούφρας Γ.
Τέγου Ζ.
Φλαμπουριάρη Κ.
Χριστοπούλου Α.

Αγαπητοί συνεργάτες και φίλοι,

Το **Νευρολογικό Τμήμα του Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»**, υπό την οργάνωση της **Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδας και Πελοποννήσου** και σε συνεργασία με τα τμήματα **Συντονισμού Γενικής Ιατρικής του Γ.Ν.Π. και Π.Γ.Ν.Π.**, διοργανώνει για μια ακόμα χρονιά διημερίδα με θέμα: **Ημέρες Νευρολογίας & Πρωτοβάθμια Περίθαλψη**, στην **Πάτρα** στο ξενοδοχείο **Achaia Beach** στις **17-18 Σεπτεμβρίου 2021**.

Οι «**Ημέρες Νευρολογίας**» διοργανώνονται για 8η φορά και αποτελούν συνέχεια της πετυχημένης περσινής διημερίδας που διοργανώνει από αρκετά έτη το Νευρολογικό Τμήμα του Γ.Ν. Πατρών «**Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ**».

Οι εκδηλώσεις των προηγούμενων ετών έγιναν με πολύ μεγάλη επιτυχία και συμμετοχή συναδέλφων διαφόρων ειδικοτήτων. Στη φετινή εκδήλωση θα παρουσιαστούν σε μια δια ζώσης εκπαιδευτική-συνεδριακή διαδικασία από συναδέλφους της πρωτοβάθμιας περίθαλψης η διαχείριση της πανδημίας Covid-19 στην κοινότητα και οι εξελίξεις στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας στην περιοχή μας. Επίσης, θα αναφερθούμε σε θέματα που καλούνται να αντιμετωπίσουν οι ειδικοί και σχετίζονται με τις νευρολογικές παθήσεις που απασχολούν πιο συχνά την ιατρική κοινότητα δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στις νέες προκλήσεις που καλείται να αντιμετωπίσει ο ιατρικός κλάδος μετά την εξάπλωση της πανδημίας Covid-19 και στον τρόπο διαχείρισης των ασθενών.

Αισιοδοξούμε ότι οι «**Ημέρες Νευρολογίας**» θα συνεχίσουν να αποτελούν θεσμό σε συνεργασία και συμμετοχή των ιατρών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης και θα προσφέρει για μια ακόμα χρονιά συνεχιζόμενη εκπαίδευση στους παρόχους υγείας για την ορθή αντιμετώπιση των νευρολογικών παθήσεων.

Η συμβολή και ενεργή συμμετοχή σας θα αποτελέσει τιμή και χαρά για εμάς και θα συμβάλει τα μέγιστα για την επιτυχία του συνεδρίου μας.

Με εκτίμηση,

Ανδρέας Αργυρίου

MD, PhD, Νευρολόγος

Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

Αλεξάνδρα Μακρίδου

MD, Νευρολόγος

Πρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής

Παρασκευή 17 Σεπτεμβρίου

15:00 – 15:50 Εγγραφές

15:50 – 16:00 Εισαγωγή
Α. Μακρίδου, Α. Αργυρίου

16:00 – 17:10 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Καρδιονευρολογία
Προεδρείο:
Ν. Κούνης, Γ. Σούφρας,
Γ. Αναστοπούλου

Καρδιοεμβολικά ΑΕΕ
Εισηγήτρια: Α. Μέλλιου

**ΑΕΕ μετά από επεμβατική
αντιμετώπιση σημαντικής
στεφανιαίας νόσου**
Εισηγητής: Γ. Τσίγκας

**Ρύθμιση αγγειακών παραγόντων
κινδύνου μετά από ΑΕΕ**
Εισηγήτρια: Ε. Μαυρονάσιου

Συζήτηση

17:10 – 18:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
**Δραστηριότητες της ΠΦΥ
επί πανδημίας στην περιοχή
της Πάτρας**
Προεδρείο:
Γ. Βόπης, Η. Αρβανιτάκης, Γ. Ιωάννου

**Πρωτόκολλο παρακολούθησης
παιδιών COVID-19**
Εισηγητής: Σ. Χασάπης

**Πρωτόκολλο παρακολούθησης
ενήλικων COVID-19**
Εισηγητής: Κ. Κωστούλας

Περιστατικά COVID
Εισηγητής: Δ. Λιάνας

Εμβολιασμοί COVID
Εισηγήτρια: Α. Κοτσώνη

**Η λειτουργία του Κ.Υ. Νοτίου Τομέα
Πατρών επί πανδημίας COVID-19**
Εισηγητής: Γ. Μαντζουράνης

Συζήτηση

18:30 – 19:10 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
**Σύνδρομο πρωτοπαθούς
κεφαλαλγίας**
Προεδρείο:
Π. Σολδάτος, Ν. Μακρής, Α. Αργυρίου

**Δύσκολα διαχειρίσιμη
επιδεικνόμενη ημικρανία στην
εποχή των μονοκλωνικών
αντισωμάτων**
Εισηγητής: Μ. Βικελής

**Θεραπεία χρόνιας ημικρανίας
στην εποχή των μονοκλωνικών
αντισωμάτων**
Εισηγήτρια: Π. Παπαχρήστου

19:10 – 19:40 ΔΟΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:
**Οι γυναίκες με ημικρανία είναι
δύσκολοι ασθενείς; Ο ρόλος
των γυναικείων ορμονών στην
ημικρανία**

Προεδρείο: Α. Αργυρίου
Εισηγήτρια: Β. Γκουρμπαλή

Sponsored by 

19:40 – 19:50 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

19:50 – 20:40 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
**Πολλαπλή σκλήρυνση επί
πανδημίας COVID-19**
Προεδρείο:
Ν. Μακρής, Θ. Κωνσταντινίδης

**Εμβολιασμός για COVID και
πολλαπλή σκλήρυνση επί
πανδημίας COVID-19**
Εισηγητής: Π. Καρανάσιος

**Διαχείριση θεραπειών
πολλαπλής σκλήρυνσης επί
πανδημίας COVID-19**
Εισηγήτρια: Β. Κωσταδάμα

Συζήτηση

20:40 – 20:50 Χαιρετισμοί

20:50 – 21:10 ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΤΕΛΕΤΗ:
**Ψυχική υγεία επί πανδημίας
COVID-19**
Προεδρείο:
Α. Μακρίδου, Α. Αργυρίου
Εισηγητής: Π. Αλεξόπουλος

Σάββατο 18 Σεπτεμβρίου

10:00 – 11:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
**COVID-19 και νευρολογικά
σύνδρομα**

Προεδρείο:
Κ. Κούκιος, Χ. Μπίκας,
Β. Λουκοπούλου

**Εμβολιασμός ή φυσική ανοσία
επί πανδημίας COVID-19**
Εισηγητές: Δ. Δημητροπούλου,
Α. Καρτσωνάκης

**Οξείες νευρολογικές επιπλοκές
λοίμωξης COVID-19**
Εισηγήτρια: Κ. Φλαμπουριάρη

**Μακροχρόνιες νευρολογικές
επιπλοκές λοίμωξης COVID-19**
Εισηγήτρια: Α. Μακρίδου

**Νευρολογικές επιπλοκές
εμβολιασμού COVID-19**
Εισηγητής: Π. Λιτσαρδόπουλος

Συζήτηση

11:30 – 12:30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Κίνδυνοι και περιορισμοί σε άτομα με επιληψία
Προεδρείο:
Θ. Κωνσταντινίδης, Κ. Φλαμπουριάρη

Επιληψία, ατυχήματα και τραυματισμοί
Εισηγήτρια: Σ. Αριστείδου

Επιληψία, οδήγηση και άλλα περιοριστικά μέτρα
Εισηγητής: Δ. Πανδής

Συζήτηση

12:30 – 14:10 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Συμπτώματα στην πολλαπλή σκλήρυνση
Προεδρείο:
Α. Αργυρίου, Π. Παπακωνσταντινόπουλος

Συσχέτιση κεφαλαλγίας με σκλήρυνση κατά πλάκας
Εισηγητής: Δ. Ράλλης

Σπαστικότητα και αλλαντική τοξίνη σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σκλήρυνση κατά πλάκας
Εισηγητής: Ζ. Κέντρος

Διαταραχές ύπνου στην πολλαπλή σκλήρυνση
Εισηγητής: Γ. Ρήγας

Παθολογικές επιπλοκές σε ασθενή με σκλήρυνση
Εισηγητής: Χ. Χριστόπουλος

14:10 – 14:50 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

14:50 – 16:20 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:
Εξωπυραμιδικές και ανοϊκές συνδρομές
Προεδρείο:
Μ. Φρίμα, Χ. Μαγκλάρας

Νεότερες εξελίξεις στη θεραπεία της άνοιας
Εισηγητής: Π. Σολδάτος

Μη κινητικά συμπτώματα στη νόσο Πάρκινσον
Εισηγητής: Α. Κριλής

Κινητικά συμπτώματα στη νόσο Πάρκινσον
Εισηγητής: Χ. Μαγκλάρας

Θεραπεία ιδιοπαθούς τρόμου
Εισηγητής: Ε. Ταπίνης

Συζήτηση

16:20 Λήξη σεμιναρίου – Συμπεράσματα

ΤΙΤΛΟΙ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

Αλεξόπουλος Παναγιώτης

Επικ. Καθηγητής Ψυχιατρικής, Πανεπ. Πατρών,
Υφηγητής Ψυχιατρικής και Ψυχοθεραπείας,
Τεχνικό Πανεπ. Μονάχου

Αναστοπούλου Γαρυφαλλιά

Παθολόγος, Επιμ. Β', Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Αρβανιτάκης Ηλίας

Γενικός Ιατρός, Επιμ. Α', Κέντρο Υγείας Νοτίου Τομέα Πατρών

Αργυρίου Ανδρέας

MD, PhD, Νευρολόγος, Επιμ. Α', Νευρολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Αριστείδου Σταυρούλα

Νευρολόγος, Επιστ. Συνεργάτης, Α' Νευρολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

Βικελής Μιχαήλ

PhD, MSc in Headache Medicine, Νευρολόγος,
Γλυφάδα Αττικής

Βόνης Γεώργιος

Γενικός Ιατρός, Επιμ. Β', ΤΟΜΥ Ζαρουχλείκων

Γκουρμπαλή Βασιλική

MD, PhD, Νευρολόγος, Επιμ. Α', Νευρολογική Κλινική,
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δημητροπούλου Δήμητρα

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος, Επιμ. Α',
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Ιωάννου Γεώργιος

Γενικός Ιατρός, Επιμ. Α', Κέντρο Υγείας Νοτίου Τομέα Πατρών

Καρανάσιος Παναγιώτης

Νευρολόγος, Επιμ. Α', Νευρολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Καρτσωνάκης Ανδρέας

Ειδικ. Παθολογίας, Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Κέντρος Ζήκος

Ιατρός Αποκατάστασης,
Επιστ. Δ/ντής Κέντρων Αποκατάστασης «ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ»,
Δ/ντής Τμήματος Αποκατάστασης, «ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ»
Hospital Center

Κοτσώνη Αγγελική

MSc Επισκέπτρια Υγείας, Εκπαιδευτρια Ενηλίκων,
Κέντρο Υγείας Νότιου Τομέα Πατρών

Κούκιος Κωνσταντίνος

Παθολόγος, Συντονιστής Δ/ντής, Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Κούνης Νικόλαος

Καρδιολόγος, Ομότ. Καθηγητής Καρδιολογίας,
Πανεπ. Πατρών

Κριλής Αντώνιος

Παθολόγος, Επικ. Επιμελητής, ΤΕΠ,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Κωνσταντινίδης Θεόδωρος

Δρ., Νευρολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρίας Κλινικής
Νευροφυσιολογίας

Κωσταδήμα Βασιλική

Δρ. Νευρολογίας, Δ/ντρια Ε.Σ.Υ.,
Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Ι.

Κωστούλας Κωνσταντίνος

Γενικός Ιατρός, Επικ. Ιατρός, Κέντρο Υγείας Νοτίου Τομέα
Πατρών & Κέντρο Υγείας Χαλανδρίτσας

Λιάνας Δημήτριος

Γενικός Ιατρός, Δ/ντής, Συν/στής Εκπαίδευσης
Ειδικευομένων Γενικής Ιατρικής, Κέντρο Υγείας Νοτίου
Τομέα Πατρών, Γ.Ν. Πατρών

Λιτσαρδόπουλος Παντελής

Νευρολόγος, Επικ. Επιμελητής Β', Νευρολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Λουκοπούλου Παρασκευή

Παθολόγος, Επιμ. Α', Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Μαγκλάρας Χρήστος

Νευρολόγος, Επιμ. Β', Γ.Ν. Καλαμάτας

Μακρής Νικόλαος

Νευρολόγος, τέρως Συν/στής Δ/ντής, Νευρολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Μακρίδου Αλεξάνδρα

Νευρολόγος, Δ/ντρια, Νευρολογικό Τμήμα,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Μαντζουράνης Γεώργιος

Dr, MSc, Δ/ντής Γενικής Οικογενειακής Ιατρικής,
Αν. Επιστ. Υπεύθυνος, Κέντρο Υγείας Νότιου τομέα Πατρών

Μαυρονάσιου Ελένη

Καρδιολόγος, Καρδιολογική Κλινική,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Μέλλιου Αγγελική

Καρδιολόγος, Επιμ. Β', Καρδιολογική Κλινική,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Μπίκας Χρήστος

Παθολόγος, Δ/ντής Παθολογίας,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Πανδής Διονύσιος

Νευρολόγος – Επιληπτολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική
Ε.Κ.Π.Α., «ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ»

Παπακωνσταντινόπουλος Παναγιώτης

Νευρολόγος, Αίγιο

Παπαχρήστου Πηνελόπη

MSc in Headache Medicine, Νευρολόγος

Ράλλης Δημήτριος

Νευρολόγος, Επιμ. Α' ΕΣΥ, Master in Headache Disorders,
Υπεύθυνος Ιατρείου Κεφαλαλγίας, Γ.Ν.Π. «ΤΖΑΝΕΙΟ»

Ρήγας Γεώργιος

Ψυχίατρος, Επιμ. Α', Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»,
Κέντρο Ψυχικής Υγείας Πατρών

Σολδάτος Παναγιώτης

MD, PhD, Νευρολόγος, Δ/ντής Νευρολόγος Μονάδας
Φροντίδας Ηλικιωμένων, «ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΕΙΟΝ»

Σούφρας Γεώργιος

Καρδιολόγος, Συν/στής Δ/ντής του Καρδιολογικού Τμήματος,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Ταπίνης Ευγένιος

Γενικός Ιατρός, Επιμ. Α', Κέντρο Υγείας Ακράτας, ΤΕΠ,
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Τσίγκας Γεώργιος

Επεμβατικός Καρδιολόγος, Αντιπρόεδρος της Επιστημονικής
Εταιρείας Επεμβατικής Καρδιολογίας του Ελληνικού
Κολlegίου Καρδιολογίας 2021-2022, Επίκ. Καθηγητής
Πανεπ. Πατρών, Πανεπ. Νοσοκομείο Πατρών

Φλαμπουριάρη Κωνσταντία

PhD, Νευρολόγος, Δ/ντρια Ε.Σ.Υ.,
Γ.Ν.Α. «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ»

Φρίμα Μαλαματένια

Ιδιώτης Νευρολόγος

Χασάπης Σωτήριος

Παιδίατρος, 4η TOMY Πατρών (TOMY Ζαρουχλείκων),
Κέντρο Υγείας Νότιου Τομέα Πατρών

Χριστόπουλος Χρήστος

Γενικός Ιατρός, Επιμ. Β', Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Ξενοδοχείο Achaia Beach

Μήλου 44 Καστελλόκαμπος, Πάτρα

ΤΚ 264 42

Τηλέφωνο: 2610 991801

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

17 – 18 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2021

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



**ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
ΚΑΙ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ**

ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ

**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
Γ.Ν.Π. «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»**

ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα του συνεδρίου είναι η ελληνική.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΜΕΣΩ Η/Υ

Η αίθουσα διεξαγωγής του συνεδρίου θα είναι εξοπλισμένη με video projector για παρουσιάσεις μέσω Η/Υ. Το υλικό θα πρέπει να παραδίδεται μία τουλάχιστον ώρα πριν τη συνεδρίαση στη γραμματεία παραλαβής εργασιών.

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ

Μετά τη λήξη του συνεδρίου θα δίνεται πιστοποιητικό σε όσους έχουν παρακολουθήσει τουλάχιστον 60% των εργασιών του προγράμματος. Βάσει της ισχύουσας εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης. Ο αριθμός μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD) που θα χορηγηθεί στους συμμετέχοντες θα υπολογισθεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

GK | CONFERENCE MANAGEMENT
PR & COMMUNICATION

Τηλ.: 210 6897552-3

Φαξ: 210 6897555

E-mail: info@gk.gr

Site: www.gk.gr

ΧΟΡΗΓΟΙ



Less migraine.
More moments.®

Πάρτι γενεθλίων

Όχι, η ημικρανία μου με αναγκάζει να ξαπλώσω στο σκοτάδι

Ναι, θα παρευρεθώ

Σας παρουσιάζουμε το AJOVY®

το **μόνο** εγκεκριμένο anti-CGRP που προσφέρει **τριμηνιαίο και μηνιαίο** δοσολογικό σχήμα¹

Το AJOVY ενδείκνυται για προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες οι οποίοι έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα¹

- Περισσότερες μέρες ελεύθερες από ημικρανία, σε σύγκριση με placebo, από την 1η εβδομάδα¹⁻³
- Καλά ανεκτή θεραπευτική επιλογή¹⁻³
- Ευέλικτο τριμηνιαίο δοσολογικό σχήμα, με ή χωρίς άλλες συγχρησιμοποιούμενες από του στόματος προφυλακτικές θεραπείες¹

Βοηθήστε τους ασθενείς να πουν **ΝΑΙ** σε περισσότερες χαρούμενες στιγμές.

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στην ΠΧΠ του Ajovy

Βιβλιογραφία:

1. Προσαρμογή από AJOVY® ΠΧΠ, 3 Σεπτεμβρίου 2020.
2. Προσαρμογή από Dodick DW et al. *JAMA*. 2018; 319(19): 1999–2008.
3. Προσαρμογή από Silberstein SD et al. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2113–2122.

Τοπικός αντιπρόσωπος: Specifar A.B.E.E.

Γραφεία Εμπορικού: Λεωφ. Κηφισίας 44, 151 25, Μαρούσι
T: 210 5401500, F: 210 5401600, Αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 000228201000
Έδρα/Εργοστάσιο: 28ης Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, 123 51, Αθήνα
ΚΑΚ: TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Γερμανία
www.teva.gr

AJOVY® ▼
(fremanezumab)
injection 225 mg/1.5 ml

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο νέαν πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AJOVY 225 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
AJOVY 225 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 225 mg φρεμανεζουμάμπης. Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 225 mg φρεμανεζουμάμπης. Η φρεμανεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα που παράγεται σε κύτταρα ιωστικών κινεζικών κροκτών (Chinese Hamster Ovary, CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόσεων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Διαυγές έως ιριδιζόν, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 5,5 και ωσμωτικότητα 300450 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το AJOVY ενδείκνυται για προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες οι οποίοι έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από γινωρό έμπειρο στη διάγνωση και τη θεραπεία της ημικρανίας. **Δοσολογία:** Η θεραπεία προορίζεται για ασθενείς με τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα όταν αρχίζουν τη θεραπεία με τη φρεμανεζουμάμπη.

Είναι διαθέσιμες δύο δοσολογικές επιλογές:

- 225 mg μία φορά μηνιαίως (μηνιαία δοσολογία) ή
- 675 mg κάθε τρεις μήνες (τριμηνιαία δοσολογία)

Όταν γίνεται εναλλαγή των δοσολογικών σχημάτων, η πρώτη δόση του νέου σχήματος πρέπει να χορηγείται την επόμενη προγραμματισμένη ημερομηνία χορήγησης του προηγούμενου σχήματος.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με τη φρεμανεζουμάμπη, η ταυτόχρονη προληπτική θεραπεία για την ημικρανία μπορεί να συνεχιστεί εάν κρίνεται απαραίτητο από τον συνταγογράφο (βλ. παράγραφο 5.1). Το όφελος από τη θεραπεία πρέπει να αξιολογείται εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Οποιαδήποτε περαιτέρω απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται σε εξαιρετικευμένη βάση για κάθε ασθενή. Συνιστάται τακτική επεξεργασία ή αξιολόγηση της ανάγκης για συνέχιση της θεραπείας.

Παράληψη δόσης: Εάν παραλειφθεί μια ένεση φρεμανεζουμάμπης σε μια προγραμματισμένη ημερομηνία, η χορήγηση πρέπει να συνεχιστεί το συντομότερο δυνατόν στην ενδεικνυόμενη δόση και σχήμα. Δεν πρέπει να χορηγηθεί διπλή δόση για να αναπληρωθεί μια δόση που παραλείφθηκε.

Ειδικό πληθυσμεί**Ηλικιωμένοι**

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φρεμανεζουμάμπης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Με βάση τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία: Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητας του AJOVY σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης: Υποδόρια χρήση. Το AJOVY προορίζεται για υποδόρια ένεση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας ή της ενδομυϊκής οδού. Η ένεση του AJOVY μπορεί να χορηγηθεί σε περιοχές της κοιλιακής χώρας, του μηρού ή του μπράτσου οι οποίες δεν παρουσιάζουν ευαισθησία.

μύλωση, ερυθρότητα ή σκληρύνηση. Για πολλαπλές ένεσεις, οι θέσεις της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται. Οι ασθενείς μπορούν να κάνουν αυτοένεση μετά από εκπαίδευση στην τεχνική υποδόριας αυτοένεσης από επαγγελματία υγείας. Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τα έκδοκα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ισχυλασμάτια: Προκειμένου να βελιωθεί η αποτελεσματικότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Υπερευαίσθησια: Αντιδράσεις υπερευαίσθησιος όπως εξάνθημα, κνιστός, κνίδωση και οίδημα έχουν αναφερθεί όχι συχνά με τη φρεμανεζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες αντιδράσεις αναφέρθηκαν από εντός ωρών έως έναν μήνα μετά τη χορήγηση και ήταν ήπιες έως μέτριες, αλλά ορισμένες οδήγησαν σε διακοπή ή αμείωτην θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Εάν εμφανιστεί αντίδραση υπερευαίσθησιος, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της χορήγησης της φρεμανεζουμάμπης και να αρχίζει η κατάλληλη θεραπεία.

Μείζονα καρδιαγγειακά νοσήματα: Ασθενείς με ορισμένα μείζονα καρδιαγγειακά νοσήματα αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκδοχα: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με το AJOVY. Δεν αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με βάση τα χαρακτηριστικά της φρεμανεζουμάμπης. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση θεραπειών για οξεία ημικρανία (συγκεκριμένα, τα αναλγητικά, τα εργοταμικά και οι τριπτάνες) και προληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων για την ημικρανία κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της φρεμανεζουμάμπης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση: Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση AJOVY στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ.επίσης παράγραφο 5.3). Εάν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότεο να αποφεύγεται η χρήση του AJOVY κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η φρεμανεζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ανθρώπινη IgG είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα στη συνέχεια κατά συνέπεια, ο κίνδυνος στα βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης χρονικής περιόδου. Στη συνέχεια, θα μπορούσε να εξεταστεί η χρήση της φρεμανεζουμάμπης κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

Γονιμότητα: Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στους ανθρώπους. Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν κάποια επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το AJOVY δεν έχει καμία ή έχει οσμήνη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας: Συνολικά πάνω από 2 500 ασθενείς (περισσότερα από 1 900 έτη ασθενών) έχουν λάβει θεραπεία με το AJOVY σε εγκριτικές μελέτες. Περισσότεροι από 1 400 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 12 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) που αναφέρθηκαν συχνά ήταν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (πόνος [24%], σκληρύνηση [17%], ερυθρότητα [16%] και κνιστός [2%]).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας συνάφεται εμφάνιση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ποσοτικοποιούνται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συνάφεται βασίζονται στην ακόλουθη σύμβαση: 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 ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συνάφεται, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγραφεί στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του AJOVY (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως εξάνθημα, κνιστός, κνίδωση και οίδημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πόνος στο σημείο της ένεσης
		Σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης
		Ερυθρήμα στο σημείο της ένεσης
	Συχνές	Κνιστός στο σημείο της ένεσης
Όχι συχνές	Εξάνθημα στο σημείο της ένεσης	

Περιγραφή επίλεξιμων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης: Οι τοπικές αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στο σημείο της ένεσης ήταν πόνος, σκλήρυνση και ερυθρήμα. Όλες οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν παροδικές και κυρίως ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας. Πόνος, σκλήρυνση και ερυθρήμα παρατηρήθηκαν τυπικά σμάτως μετά την ένεση, ενώ κνιστός και εξάνθημα εμφανίστηκαν εντός ενός διάμεσου χρονικού διαστήματος 24 και 48 ωρών, αντίστοιχα. Όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης υποχώρησαν, συνήδως εντός μερικών ωρών ή ημερών. Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης γενικά δεν αποτέλεσαν διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ανοσογονικότητα: Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 0,4% των ασθενών (6 από 1.701) που έλαβαν θεραπεία με φεραμεζουμάμπη ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA). Οι αποκρίσεις αντισωμάτων ήταν χαμηλού τίτλου. Ένας από αυτούς τους 6 ασθενείς ανέπτυξε ουδετεροποιητικό αντισώματα. Με 12 μήνες θεραπείας, ADA ανιχνεύθηκαν στο 2,3% των ασθενών (43 από 1.888) με 0,95% των ασθενών να αναπτύσσουν ουδετεροποιητικά αντισώματα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φεραμεζουμάμπης δεν επηρεάστηκαν από την ανάπτυξη ADA.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις έως και 2.000 mg έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβιας σε κλινικές δοκιμές χωρίς εμφάνιση δοσοπεριοριστικής τοξικότητας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρακολουθείται ο ασθενής για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να χορηγείται η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, εάν είναι απαραίτητα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστής του ακετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίου (CGRP). Κωδικός ATC: N02CD03.

Μηχανισμός δράσης: Η φεραμεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2d/κάρπα που παράγεται από μια πρόδρομη ουσία τριπλικής. Η φεραμεζουμάμπη δεσμεύει επιλεκτικά τον σύνδεση του ακετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίου (CGRP) και αποκλείει και τις δύο ισομορφές CGRP (α και βCGRP) από τη σύνδεσή τους στον υποδοχέα CGRP. Παρά ότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης με τον οποίο η φεραμεζουμάμπη αποτρέπει την ημικρανία είναι άγνωστος, πιστεύεται ότι η

πρόληψη της ημικρανίας επιτυγχάνεται μέσω της τριπονοϊτικής επίδρασής της στο τρίμοιο σύστημα. Έχει καταδειχθεί ότι τα επίπεδα CGRP αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της ημικρανίας και επιστρέφουν στο φυσιολογικό με την υποχώρηση της κεφαλαλγίας.

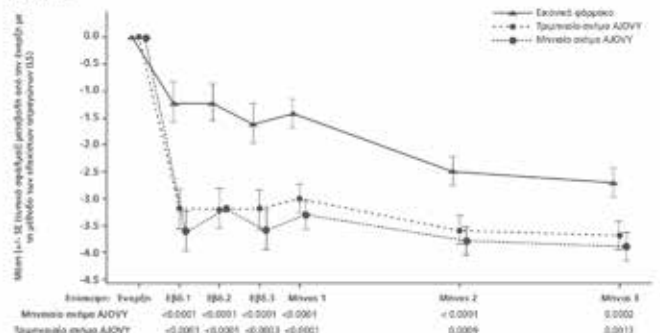
Η φεραμεζουμάμπη είναι σε υψηλό βαθμό ειδική για το CGRP και δεν δεσμεύεται με στενά ακετιζόμενο μέλη της οικογένειας (π.χ. αμιλίνη, καλσιτονίνη, ιντερμεδίνη και αδρενομελίνη).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Η αποτελεσματικότητα της φεραμεζουμάμπης αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διόγκτες 12 εβδομάδων, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε ενήλικες ασθενείς με επεισοδική (Μελέτη 1) και χρόνια ημικρανία (Μελέτη 2). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν ιστορικό ημικρανιών τουλάχιστον 12 μηνών (με ή χωρίς κύρια) σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Διεθνούς Ταξινόμησης των Διαταραχών Κεφαλαλγίας (International Classification of Headache Disorders, ICHD-III). Ηλικιωμένοι ασθενείς (>70 ετών), ασθενείς που χρησιμοποιούσαν οποιαδήποτε βιοχημική πάνα από 4 ημέρες ανά μήνα, καθώς και ασθενείς με προϋπάρχον έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγακτικό εγκεφαλικό επεισόδιο και θρομβοεμβολικά συμβάντα αποκλείστηκαν.

Μελέτη επεισοδικής ημικρανίας (Μελέτη 1): Η αποτελεσματικότητα της φεραμεζουμάμπης στην επεισοδική ημικρανία αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διόγκτες 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (Μελέτη 1). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες με ιστορικό επεισοδικής ημικρανίας (λιγότερο από 15 κεφαλαλγίες ανά μήνα). Ένα σύνολο 875 ασθενών (742 γυναίκες, 133 άνδρες) τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τρία σκέλη: 675 mg φεραμεζουμάμπης κάθε τρεις μήνες (τριμηνιαίο σκέλος, n=291), 225 mg φεραμεζουμάμπης μία φορά ανά μήνα (μηνιαίο σκέλος, n=290) ή μηνιαίο χορήγηση εικονικού φαρμάκου (n=294) μέσω υποδόριας ένεσης. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Οι ασθενείς είχαν διάμεσο ηλικία 42 ετών (εύρος: 18 έως 70 ετών), 85% ήταν γυναίκες και 80% ήταν λευκοί. Η μέση συνάφεται ημικρανίας κατά την έναρξη ήταν περίπου 9 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα. Οι ασθενείς επιτρέπεται να χρησιμοποιήσουν θεραπείες για οξεία κεφαλαλγία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ένα υποσύνολο ασθενών (21%) επιτρέπεται επίσης να χρησιμοποιήσει ένα συνδυασμό χρησιμοποιούμενου τριμηνιαίου, πηλοπτικού φαρμακευτικού προϊόν (βήτα-οπιοειδούς, αποκλειστή διαύλων οπιοειδών/βενζοκυκλολεπίνης, αντικαταλπητικό, αντισπασμωδικό). Συνολικά, 19% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενες τοπιράματα. Ένα σύνολο 791 ασθενών συμπελήρωσαν τη διπλά τυφλή περίοδο θεραπείας 12 εβδομάδων.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 12 εβδομάδων. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επίτευξη μείωσης τουλάχιστον 50% από την έναρξη στις ημέρες ημικρανίας μηνιαίας (50% ποσοστό ανταποκρίθωντων), η μέση μεταβολή από την έναρξη στην ασφαιρόμενη από τους ασθενείς βαθμολογία MIDAS, και η μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων για οξεία κεφαλαλγία. Τόσο το μηνιαίο όσο και το τριμηνιαίο σκέλος χορήγησης της φεραμεζουμάμπης κατέδειξαν στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική βελτίωση από την έναρξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για το βασικό καταληκτικό σημείο (βλ. Πίνακα 2). Η επίδραση επίσης εμφανίστηκε ακόμα και από τον πρώτο μήνα και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου της θεραπείας (βλ. Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας για τη Μελέτη 1



Μέση τιμή κατά την έναρξη (μηνιαίος μέσος αριθμός ημερών ημικρανίας): Εικονικό φάρμακο: 9.1, Τριμηνιαίο σκέλος AJOVY: 9.2, Μηνιαίο σκέλος AJOVY: 8.9.

Πίνακας 2: Βασικές εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη Μελέτη 1 στην επεισοδιακή ημικρανία

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n=290)	Φρεμονεζουμάμπη 675 mg κάθε τρεις μήνες (n=288)	Φρεμονεζουμάμπη 225 mg μηνιαίως (n=287)
MMD Μέση μεταβολή* (95% CI) TD (95% CI) [†] Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-2,2 (-2,68, -1,71) - 9,1 (2,65)	-3,4 (-3,94, -2,96) -1,2 (-1,74, -0,69) 9,2 (2,62)	-3,7 (-4,15, -3,18) -1,4 (-1,96, -0,90) 8,9 (2,63)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) [‡]	-	p<0,0001	p<0,0001
MMD Μέση μεταβολή* (95% CI) TD (95% CI) [†] Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-1,5 (-1,88, -1,06) - 6,9 (3,13)	-3,0 (-3,39, -2,55) -1,5 (-1,95, -1,02) 7,2 (3,14)	-2,9 (-3,34, -2,51) -1,5 (-1,92, -0,99) 6,8 (2,90)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) [‡]	-	p<0,0001	p<0,0001
50% Ποσοστό ανταπόκρισης MMD Ποσοστό [%]	27,9%	44,6%	47,7%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p<0,0001	p<0,0001
75% Ποσοστό ανταπόκρισης MMD Ποσοστό [%]	9,7%	18,4%	18,5%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p=0,0025	p=0,0023
Σύνολο MIDAS Μέση μεταβολή* (95% CI) Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-17,5 (-20,62, -14,47) 37,3 (27,75)	-23,0 (-26,10, -19,82) 41,7 (33,09)	-24,6 (-27,68, -21,45) 38 (33,30)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) [‡]	-	p=0,0023	p<0,0001
MAHMD Μέση μεταβολή* (95% CI) TD (95% CI) [†] Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-1,6 (-2,04, -1,20) - 7,7 (3,60)	-2,9 (-3,34, -2,48) -1,3 (-1,73, -0,78) 7,7 (3,70)	-3,0 (-3,41, -2,56) -1,3 (-1,81, -0,86) 7,7 (3,37)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) [‡]	-	p<0,0001	p<0,0001

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, MAHMD = ημέρες φαρμάκων για οξεία κεφαλαλγία μηνιαίως, MMD = ημέρες κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μηνιαίως, MIDAS = Αξιολόγηση Ανικανότητας λόγω Ημικρανίας (Migraine Disability Assessment), MMD = ημέρες ημικρανίας μηνιαίως, SD = τυπική απόκλιση, TD = διαφορά θεραπείας

* Για όλα τα καταληκτικά σημεία, η μέση μεταβολή και οι τιμές CI βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA το οποίο περιλάμβανε τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχή και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναυ/όα) ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και το έτη από την εμφάνιση της ημικρανίας ως συμμεταβλητές.

[†] Η διαφορά θεραπείας βασίζεται στην ανάλυση MMRM με τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχή και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναυ/όα), τον μήνα και τον μήνα θεραπείας ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και τα έτη από την εμφάνιση της ημικρανίας ως συμμεταβλητές.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ένα άλλο ταυτόχρονο, προληπτικό φαρμακευτικό προϊόν για ημικρανία, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών ημικρανίας (MMD) που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμονεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -1,8 ημέρες (95% CI: -2,95, -0,55) και μεταξύ της φρεμονεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως και του εικονικού φαρμάκου -2,0 ημέρες (95% CI: -3,21, -0,86).

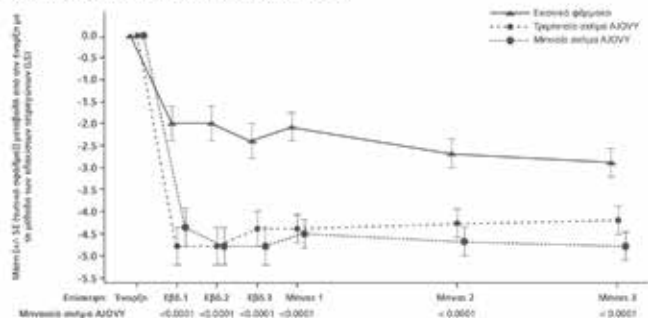
Σε ασθενείς οι οποίοι είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενος τριετήρισμα, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών ημικρανίας (MMD) που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμονεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -2,3 ημέρες (95% CI: -3,64, -1,00) και μεταξύ της φρεμονεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως και του εικονικού φαρμάκου -2,4 ημέρες (95% CI: -3,61, -1,13).

Μελέτη χρόνιες ημικρανίας (Μελέτη 2): Η φρεμονεζουμάμπη αξιολογήθηκε στη χρόνια ημικρανία σε μια τυχαioποιημένη, πολυκεντρική, διόρκεια 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (Μελέτη 2). Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριελάβε ενήλικες με ιστορικό χρόνιες ημικρανίας (15 ημέρες κεφαλαλγίας ή περισσότερο ανά μήνα). Ενα σύνολο 1.130 ασθενών (991 γυναίκες, 139 άνδρες) τυχαioποιήθηκαν σε ένα από τρία σκέλη: δύο έναρξης 675 mg φρεμονεζουμάμπης ακολουθούμενη από 225 mg φρεμονεζουμάμπης μία φορά ανά μήνα (μηνιαίο σχήμα, n=379), 675 mg φρεμονεζουμάμπης κάθε τρεις μήνες (τριμηνιαίο σχήμα, n=376), ή μηνιαία χορήγηση εικονικού φαρμάκου (n=375) μέσω υποδόριας ένεσης. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 41 ετών (εύρος: 18 έως 70 ετών), 88% ήταν γυναίκες και 79% ήταν λευκοί. Η μέση συνάκτιση κεφαλαλγίων κατά την έναρξη ήταν περίπου 21 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα (από τις οποίες 13 ημέρες κεφαλαλγίας ήταν τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας). Οι ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιήσουν θεραπείες για οξεία κεφαλαλγία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ενα υποσύνολο ασθενών (21%) επιτρεπόταν επίσης να χρησιμοποιήσει ένα συνήθως

χρησιμοποιούμενα τσάι-κράνη, προληπτικό φαρμακευτικό προϊόν (βήτα-αποκλειστή διαύλων οσβεσίου/βενζοκικλοπενό, αντικαθλιπτικά, αντισπασμωδικά). Συνολικά, 30% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενους τοπικά και 15% ονδοτοκινικά τζελίνα Α. Ένα σύνολο 1.034 ασθενών συμμελήρωσαν την περίοδο διετή τυφλής θεραπείας 12 εβδομάδων.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 12 εβδομάδων. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επίτευξη μείωσης τουλάχιστον 50% από την έναρξη στις ημερές κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μηνιαίας (50% ποσοστό ανταπόκρισης), η μέση μεταβολή από την έναρξη στην αναφερόμενη από τους ασθενείς βόμβαλαγία ΗΙΤ6, και η μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων για οξεία κεφαλαλγία. Τόσο το μηνιαίο όσο και το τριμηνιαίο σχήμα χορήγησης της φεραμεζουμίμπης κατέδειξαν στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική βελτίωση από την έναρξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα βασικά καταληκτικά σημεία (βλ. Πίνακα 3). Η επίδραση επίσης εμφανίστηκε ακόμα και από τον πρώτο μήνα και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου της θεραπείας (βλ. Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας για τη Μελέτη 2



Μέση τιμή κατά την έναρξη (μηνιαίος μέσος αριθμός ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας): Εικονικό φάρμακο: 13,3, Τριμηνιαίο σχήμα AJOVY: 13,2, Μηνιαίο σχήμα AJOVY: 12,8.

Πίνακας 3: Βασικές εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη Μελέτη 2 στη χρόνια ημικρανία

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n=371)	Φεραμεζουμίμπη 675 mg κάθε τρεις μήνες (n=375)	Φεραμεζουμίμπη 225 mg μηνιαίως με 675 mg δόση έναρξης (n=375)
MHD			
Μέση μεταβολή* (95% CI)	-2,5 (-3,06, -1,85)	-4,3 (-4,87, -3,66)	-4,6 (-5,16, -3,97)
TD (95% CI) [†]	-	-1,8 (-2,45, -1,13)	-2,1 (-2,77, -1,46)
Τιμή κατά την έναρξη (SD)	13,3 (5,86)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) [‡]	-	p<0,0001	p<0,0001
MMD			
Μέση μεταβολή* (95% CI)	-3,2 (-3,86, -2,47)	-4,9 (-5,59, -4,20)	-5,0 (-5,70, -4,33)
TD (95% CI) [†]	-	-1,7 (-2,44, -0,92)	-1,9 (-2,61, -1,09)
Τιμή κατά την έναρξη (SD)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) [‡]	-	p<0,0001	p<0,0001
50% Ποσοστό ανταπόκρισης MHD			
Ποσοστό [%]	18,1%	37,6%	40,8%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p<0,0001	p<0,0001
75% Ποσοστό ανταπόκρισης MHD			
Ποσοστό [%]	7,0%	14,7%	15,2%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p=0,0008	p=0,0003
Σύνολο ΗΙΤ6			
Μέση μεταβολή* (95% CI)	-4,5 (-5,38, -3,60)	-6,4 (-7,31, -5,52)	-6,7 (-7,71, -5,97)
Τιμή κατά την έναρξη (SD)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) [‡]	-	p<0,0001	p<0,0001
ΜΑΗΜD			
Μέση μεταβολή* (95% CI)	-1,9 (-2,48, -1,28)	-3,7 (-4,25, -3,06)	-4,2 (-4,79, -3,61)
TD (95% CI) [†]	-	-1,7 (-2,40, -1,09)	-2,3 (-2,95, -1,64)
Τιμή κατά την έναρξη (SD)	13,0 (6,89)	13,1 (6,79)	13,1 (7,22)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) [‡]	-	p<0,0001	p<0,0001

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ΗΙΤ6 = Δοκιμασία Αντίκτυπου Κεφαλαλγίας (Headache Impact Test), ΜΑΗΜD = ημέρες φαρμάκων για οξεία κεφαλαλγία μηνιαίας, MHD = ημέρες κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μηνιαίας, MMD = ημέρες ημικρανίας μηνιαίας, SD = τυπική απόκλιση, TD = διαφορά θεραπείας

* Για όλα τα καταληκτικά σημεία, η μέση μεταβολή και οι τιμές CI βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA το οποίο περιλάμβανε τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχή και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (να/όχι) ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και το έτη από την εμφάνιση της ημικρανίας ως συμμεταβλητές.

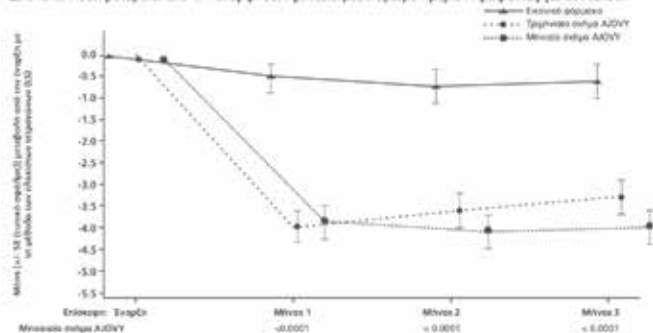
[†] Η διαφορά θεραπείας βασίζεται στην ανάλυση ΜΜΡM με τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχή και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (να/όχι), τον μήνα και τον μήνα θεραπείας ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και τα έτη από την εμφάνιση της ημικρανίας ως συμμεταβλητές.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ένα άλλο ταυτόχρονο, προληπτικό φαρμακευτικό προϊόν για ημικρανία, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών κεφαλαλγίας (MHD) τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -1,3 ημέρες (95% CI: -2,66, 0,03) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως με δόση έναρξης 675 mg και του εικονικού φαρμάκου -2,0 ημέρες (95% CI: -3,27, -0,67). Σε ασθενείς οι οποίοι είναι χρησιμοποιήσιμα προηγουμένως τοπιραμάνη, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών κεφαλαλγίας (MHD) τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -2,7 ημέρες (95% CI: -3,88, -1,51) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως με δόση έναρξης 675 mg και του εικονικού φαρμάκου -2,9 ημέρες (95% CI: -4,10, -1,78). Σε ασθενείς οι οποίοι είναι χρησιμοποιήσιμα προηγουμένως οναβοτουλικνη τοξίνη Α, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών κεφαλαλγίας (MHD) τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -1,3 ημέρες (95% CI: -3,01, -0,37) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως με δόση έναρξης 675 mg και του εικονικού φαρμάκου -2,0 ημέρες (95% CI: -3,84, -0,22). Περίπου 52% των ασθενών στη μελέτη έκαναν υπερβολική χρήση φαρμάκων για οξεία κεφαλαλγία. Η παρατηρούμενη διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών κεφαλαλγίας (MHD) τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου σε αυτούς τους ασθενείς ήταν -2,2 ημέρες (95% CI: -3,14, -1,22) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως με δόση έναρξης 675 mg και του εικονικού φαρμάκου -2,7 ημέρες (95% CI: -3,71, -1,78).

Μακροχρόνια μελέτη (Μελέτη 3): Για όλους τους ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για έως και 12 πρόσθετους μήνες στη μακροχρόνια μελέτη (Μελέτη 3), στην οποία σε ασθενείς έλαβαν 225 mg φρεμανεζουμάμπης μηνιαίως ή 675 mg κάθε τρεις μήνες, 79% των ασθενών ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 12 μηνών της Μελέτης 3. Συγκριτικώς και στα δύο δοσολογικά σχήματα, παρατηρήθηκε μια μείωση 6,6 ημερών ημικρανίας μηνιαίως μετά από 15 μήνες σε σύγκριση με την τιμή κατά την έναρξη της Μελέτης 1 και της Μελέτης 2. 61% των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη Μελέτη 3 πέτυχαν ανταπόκριση 50% κατά τον τελευταίο μήνα της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε σήμα ασφαλείας κατά τη διάρκεια της ανυπόθετης περιόδου θεραπείας 15 μηνών.

Ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φρεμανεζουμάμπης καταδειχθήκε ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, φυλής, χρήσης ταυτόχρονα προληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (βήτα-αποκλειστών, αποκλειστή διουλών σεβασιταβενζοκωμολαστίνης, αντικαταβολικών, αντιπαρασυμπαθικών), χρήσης τοπιραμάνης ή οναβοτουλικνης τοξίνης Α για ημικρανία στο παρελθόν και υπερβολικής χρήσης φαρμάκων για οξεία κεφαλαλγία. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φρεμανεζουμάμπης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (2% των ασθενών). Ημικρανία που είναι δύσκολο να θεραπευτεί: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φρεμανεζουμάμπης σε ένα σύνολο 838 ασθενών με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία με τεκμηριωμένη ανεπαρκή ανταπόκριση σε δύο έως τέσσερις κατηγορίες προηγουμένων, προληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων για ημικρανία, αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (Μελέτη 4), η οποία περιλάμβανε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια περίοδο ανοικτής εποψήμανσης διάρκειας 12 εβδομάδων. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας 12 εβδομάδων. Τα βασικά δευτερευόντα καταληκτικά σημεία ήταν η επίτευξη μείωσης τουλάχιστον 50% από την έναρξη στις ημέρες ημικρανίας μηνιαίως, η μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας και η μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων για οξεία κεφαλαλγία. Τόσο το μηνιαίο όσο και το τριμηνιαίο σχήμα χορήγησης της φρεμανεζουμάμπης κατέδειξαν στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική βελτίωση από την έναρξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα βασικά καταληκτικά σημεία. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της Μελέτης 4 είναι σε συμφωνία με τα κύρια ευρήματα των προηγούμενων μελετών αποτελεσματικότητας και επιπλέον καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα στην ημικρανία που είναι δύσκολο να θεραπευτεί, συμπεριλαμβανομένης μέσης μείωσης στις ημέρες ημικρανίας μηνιαίως (MMD) 3,7 (95% CI: 4,38, 3,05) με τη φρεμανεζουμάμπη κάθε τρεις μήνες και 4,1 (95% CI: 4,73, 3,41) με τη φρεμανεζουμάμπη μηνιαίως, σε σύγκριση με 0,6 (95% CI: 1,25, 0,07) στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. 34% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φρεμανεζουμάμπη κάθε τρεις μήνες και 34% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φρεμανεζουμάμπη μηνιαίως πέτυχαν τουλάχιστον 50% μείωση στις MMD, σε σύγκριση με 9% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 12 εβδομάδων. Η επίδραση επίσης εμφανίστηκε ακόμα και από τον πρώτο μήνα και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου της θεραπείας (βλ. Εικόνα 3). Δεν παρατηρήθηκε σήμα ασφαλείας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 6 μηνών.

Εικόνα 3: Μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας για τη Μελέτη 4



Μέση τιμή κατά την έναρξη (μηνιαίος μέσος αριθμός ημερών ημικρανίας): Εικονικό φάρμακο: 14,4, Τριμηνιαίο σχήμα AJOVY: 14,1, Μηνιαίο σχήμα AJOVY: 14,1.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχώρηση υποβαθμίστη των αποτελεσμάτων των μελετών για το AJOVY σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των κεφαλαλγικών ημικρανικού τύπου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Μετά από επάφση υποδόριας χορήγησης 225 mg και 675 mg φρεμανεζουμάμπης, ο διάμεσος χρόνος μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις (T_{max}) σε υγρή όσμοια ήταν 5 έως 7 ημέρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της φρεμανεζουμάμπης μετά από υποδόρια χορήγηση 225 mg και 900 mg σε υγρή όσμοια ήταν 55% (\pm SD του 23%) έως 66% (\pm SD του 26%). Αναλογικότητα προς τη δόση, με βάση τη φαρμακοκινητική πληθυσμού, παρατηρήθηκε μεταξύ 225 mg και 675 mg. Σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου μέχρι τις 168 ημέρες (περίπου 6 μήνες) μετά το δοσολογικό σχήματα 225 mg μηνιαίως και 675 mg κάθε τρεις μήνες. Ο διάμεσος λόγος συσώρευσης, με βάση το δοσολογικό σχήματα μία φορά μηνιαίως και μία φορά κάθε τρεις μήνες, είναι περίπου 2,4 και 1,2, αντίστοιχα.

Κατανομή: θεωρούμε ότι η παραγόμενη από το μοντέλο εκτιμώμενη βιοδιαθεσιμότητα 66% (\pm SD του 26%) ισχύει για τον πληθυσμό ασθενών, ο όγκος κατανομής για έναν τυπικό ασθενή ήταν 3,6 l (35,1% CV) μετά την υποδόρια χορήγηση 225 mg, 675 mg και 900 mg φρεμανεζουμάμπης.

Βιομετασχηματισμός: Παρόμοια με άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, η φρεμανεζουμάμπη αναμένεται ότι αποδοθεί μέσω ενζυμικής πρωτεόλυσης σε μικρά πεπτιδικά και αμινοξέα.

Αποβολή: θεωρούμε ότι η παραγόμενη από το μοντέλο εκτιμώμενη βιοδιαθεσιμότητα 66% (\pm SD του 26%) ισχύει για τον πληθυσμό ασθενών, η κεντρική κάθαρση για έναν τυπικό ασθενή ήταν 0,09 l/ημέρα (23,4% CV) μετά την υποδόρια χορήγηση 225 mg, 675 mg και 900 mg φρεμανεζουμάμπης. Τα σχηματιζόμενα μικρά πεπτιδικά και αμινοξέα μπορούν να επαναρροποποιηθούν στο σώμα για *de novo* σύνθεση πρωτεϊνών ή αποκρίνονται μέσω των νεφρών. Η φρεμανεζουμάμπη έχει εκτιμώμενο χρόνο ημίσειας ζωής 30 ημερών.

Ειδικό πληθυσμό: Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που εξέτασε την ηλικία, τη φυλή, το φύλο και το βάρος διενεργήθηκε με δεδομένα από 2.546 άτομα. Αναμένεται κατά δύο φορές μεγαλύτερη έκθεση στο χαμηλότερο τεταρτημόριο σωματικού βάρους (43,5 έως 60,5 kg) σε σύγκριση με το υψηλότερο τεταρτημόριο σωματικού βάρους (84,4 έως 131,8 kg). Ωστόσο, το σωματικό βάρος δεν είχε καμία παρατηρήσιμη επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα με βάση τις ενολύσεις έκθεσης απόκρισης σε ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για τη φρεμανεζουμάμπη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη σχέση έκθεσης-αποτελεσματικότητας σε άτομα με σωματικό βάρος >132 kg.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία: Δεδομένου ότι το μονοκλωνικό αντισώμα δεν είναι γνωστό ότι αποβάλλονται μέσω των νεφρικών οδών ή μεταβολίζονται στο ήπαρ, η νεφρική και η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της φρεμανεζουμάμπης. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73m²) δεν έχουν μελετηθεί. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των εννοσημένων δεδομένων από τις κλινικές μελέτες του AJOVY δεν αποκάλυψε κάποια διαφορά στη φαρμακοκινητική της φρεμανεζουμάμπης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Καθώς η φρεμπιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόσεων

L-ισαδίνη

L-ισαδίνη υδροχλωρική μονοϋδράκη

Σακχαρόζη

Δινάτριο άλας του απθιλενοδιαμινοτετραοξικού οξέως (EDTA)

Παλασορβικό 80 (E 433)

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια Ζωής

Πραγματοποιημένη σύριγγα: 3 χρόνια

Πραγματοποιημένη συσκευή τύπου πέννας: 2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τινί(ες) προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) ή τινί(ες) προγεμισμένη(ες) συσκευή(ές) τύπου πέννας στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατευτείτε(σονται) από το φως. Το AJOVY μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου για έως και 7 ημέρες σε θερμοκρασία έως 30 °C. Το AJOVY πρέπει να απορριφθεί εάν έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών. Αφού φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, μην το επαναποθετήσετε στο ψυγείο.

6.5 Όψη και συστατικά του περιέκτη

Πραγματοποιημένη σύριγγα: Διάλυμα 1,5 ml σε σύριγγα των 2,25 ml από γυαλί Τύπου Ι με κλίμα εισχώρησης εμβόλου (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και βελόνα Συσκευασίες της 1 ή των 3 προγεμισμένων συριγγών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Πραγματοποιημένη συσκευή τύπου πέννας: Πραγματοποιημένη συσκευή τύπου πέννας που περιέχει διάλυμα 1,5 ml σε σύριγγα των 2,25 ml από γυαλί Τύπου Ι με κλίμα εισχώρησης εμβόλου (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και

βελόνα. Συσκευασίες της 1 ή των 3 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης: Οι λεπτομερείς οδηγίες χρήσης που παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά βήμα προς βήμα.

Η προγεμισμένη σύριγγα και η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Το AJOVY δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.

Το AJOVY δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα έχει καταψυχθεί. Η προγεμισμένη σύριγγα και η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας δεν πρέπει να ανακινείται.

Απόρριψη: Κάθε ακριβωμένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφτείται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Πραγματοποιημένη σύριγγα:

EU/1/19/1358/001 – 1 προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/19/1358/002 – 3 προγεμισμένες σύριγγες

Πραγματοποιημένη συσκευή τύπου πέννας:

EU/1/19/1358/003 – 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

EU/1/19/1358/004 – 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαρτίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

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



Allergan

an AbbVie company



**BOTOX**[®]
Botulinum Toxin Type A

Οι ανεπιθύμητες Ενέργειες πρέπει να αναφέρονται στον
Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (τηλ. 213-2040380 ή 213-2040337
ή μέσω της ιστοσελίδας <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>)
ή/και στην Allergan Hellas (τηλ. +30 2107473300
ή e-mail: safety.greece@allergan.com)

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
GR-BTX-2150004



Οι Ανειθιόμενες Ενέργειες πρέπει να αναφέρονται στον
Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (τηλ. 213-2040380 ή 213-2040337
ή μέσω της ιστοσελίδας <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>)
ή/και στην Allergan Hellas (τηλ. +30 2107473300
ή e mail: safety.greece@allergan.com)

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
GR-BTX-2150004

ΠΡΟΣΦΕΡΕΤΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΑΣ ΜΕ ΤΟ COPAXONE®

Ταχεία έναρξη αποτελεσματικότητας και μακροχρόνια σταθερότητα

- ◆ Μείωση του Ετήσιου Ρυθμού Υποτροπών κατά ένα τρίτο έναντι του εικονικού φαρμάκου μέσα στους πρώτους δύο μήνες (0,57 vs. 0,38)³
- ◆ Κατά τη διάρκεια 7-ετούς μελέτης, σχεδόν το ήμισυ* των ασθενών που λάμβαναν COPAXONE® 40 mg/ml παρέμεινε «ελεύθερο ενεργότητας» της νόσου⁴

Το COPAXONE® Βοηθά στη μείωση της επίδρασης τόσο της νόσου, όσο και της θεραπείας στη ζωή του ασθενούς

- ◆ Χωρίς συνεχείς ιατρικές εξετάσεις παρακολούθησης σε ασθενείς χωρίς άλλες συννοσηρότητες^{1,2}
- ◆ Χωρίς περίοδο πηλοποίησης ή συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων^{1,2}

Βοηθήστε τους ασθενείς σας να προγραμματίσουν τη δημιουργία της οικογένειάς τους

Μέσα από μια μεγάλη βάση δεδομένων για την εγκυμοσύνη και την ΠΣ, το COPAXONE® 20 mg/ml προσφέρει:⁵

- ◆ Πάνω από 20 χρόνια δεδομένων από >7.000 κύσεις και >2.000 προοπτικές περιπτώσεις κύσεων
- ◆ Χωρίς εμφάνιση αυξημένου κινδύνου συγγενών ανωμαλιών σε έκθεση στη θεραπεία κατά τη διάρκεια όλης της εγκυμοσύνης έναντι του γενικού πληθυσμού

Για τους άνδρες ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση:

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των κύσεων που προέκυψαν με ή χωρίς πατρική έκθεση σε νοσοτροποποιητική θεραπεία, κατά την περίοδο της σύλληψης.^{6,7}

*Το NEDA-2 είναι ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο κατάταξης που ορίζεται από την απουσία εμφάνισης υποτροπής και CDP για 6 μήνες. Ομάδα πρώιμης έναρξης: 49% και Ομάδα όψιμης έναρξης 46% -OR: 1,13 95% CI: 0,91, 1,42 P=0,27 (στατιστικά μη σημαντικό)

1. COPAXONE® (glatiramer acetate) 20 mg/ml Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 2020. 2. COPAXONE® (glatiramer acetate) 40 mg/ml Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 2020. 3. Davis MD et al. *NeuroImmunolNeuroinflamm.* 2017;4:e327. 4. Rieckmann P et al. Presented at ECTRIMS 2019 (September11–13; Stockholm, Sweden). Poster P6.59. 5. Sandberg-Wollheim M et al. *Int J MS Care.* 2018;20: 9-14. 6. Lu E et al. *CNS Drugs.* 2014;28: 475–482. 7. Pecori C et al. *BMC Neurol.* 2014;14: 114.

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

Specifar A.B.E.E.,
Έδρα/Εργοστάσιο: 28^η Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, 123 51
Γραφεία Εμπορικού: Λεωφ. Κηφισίας 44, Μαρούσι, 151 25
Τηλ: 211 8805000 Fax: 211 8805120
Αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 000228201000

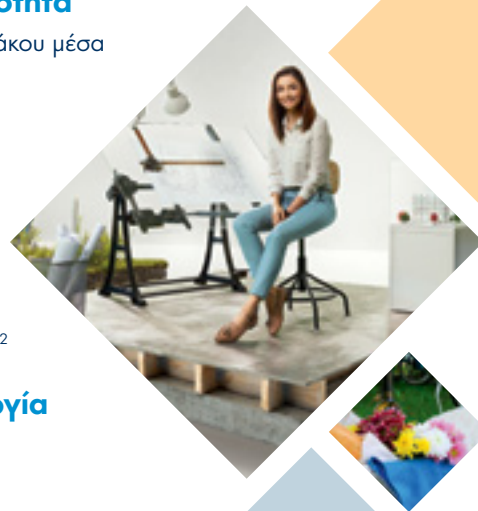
Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3,
89079 Ulm,
Γερμανία

www.teva.gr



Δική τους η ζωή,
δικός τους και ο τρόπος

Για συνταγογραφικές
πληροφορίες παρακαλώ
πατήστε **εδώ**





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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Copaxone 20 mg/ml ενόσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Μία προγεμισμένη σύριγγα (1 ml) ενόσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg γλατιραμέρης οξικής*, που αντιστοιχούν σε 18 mg γλατιραμέρης. *Η γλατιραμέρη οξική είναι ένα οξικό άλας συνθετικών πολυπεπτιδίων το οποίο περιέχει 4 αμονοξικά που απαντώνται στη φύση: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine και L-lysine με γραμμομοριακό κλάσμα που κυμαίνεται από 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 και 0,300-0,374, αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό βάρος της γλατιραμέρης οξικής είναι της τάξης των 5.000-9.000 daltons.

Λόγω της πολυπλοκότητας της σύνθεσής της, δεν μπορούν να χαρακτηριστούν πλήρως συγκεκριμένα πολυπεπτιδικά, συμπεριλαμβανομένης της αλληλουχίας των αμινοξέων, παρόλο που η τελική σύνθεση της γλατιραμέρης οξικής δεν είναι εντελής τουλάχιστο.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ενόσιμο διάλυμα. Διαυγές διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το ενόσιμο διάλυμα έχει pH 5,5 – 7,0 και ωσμωριακό περίπου 265 mOsmol/L. **4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ:**

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Copaxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των υποτροπιάζουσών μορφών της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό για τον οποίο έχει καθοριστεί η αποτελεσματικότητα). Το Copaxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της αγωγής με Copaxone πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή ιατρό έμπιστο στη θεραπεία πολλαπλής σκλήρυνσης. **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 20 mg γλατιραμέρης οξικής (μία προγεμισμένη σύριγγα), χορηγούμενη υποδορίως εφάπαξ ημερησίως. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ο ασθενής. Όσον αφορά στη μακρόχρονη αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε εξατομικευμένη βάση. Νευρική δυσλειτουργία. Το Copaxone δεν μελετήθηκε ειδικά σε ασθενείς με νευρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Ηλικιωμένοι. Το Copaxone δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ηλικιωμένους. Παιδιατρικός πληθυσμός. Δεν έχει καθοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής γλατιραμέρης σε παιδιά και εφήβους. Παύσα, από περιορισμένα στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί φαίνεται ότι το προφίλ ασφάλειας σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών στους οποίους χορηγήθηκε το Copaxone 20 mg υποδορίως κάθε ημέρα είναι παρόμοιο με εκείνο που εντοπίστηκε σε ενήλικες. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Copaxone σε παιδιά κάτω των 12 ετών, για να γίνουν οποιοδήποτε συστάσεις για τη χρήση του, και γι' αυτό το Copaxone δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό. **Τρόπος χορήγησης:** Το Copaxone προαρίζεται για υποδόρια χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για το πώς να κάνουν τις ενέσεις μόνοι τους και να παρακολουθούνται από επαγγελματίες υγείας την πρώτη φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ενέση καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή. Για κάθε ενέση πρέπει να επιλέγεται ένα διαφορετικό σημείο, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλγους στο σημείο της ένεσης. Το σημείο της «αυτοένεσης» περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς. Η συσκευή CSYNC είναι διαθέσιμη εάν ο ασθενής θέλουν να κάνουν την ένεση τους με συσκευή ένεσης. Η συσκευή CSYNC είναι ένας αυτόματος εκγυθιστής για χρήση με τις προγεμισμένες σύριγγες Copaxone και δεν έχει δοκιμαστεί με άλλες προγεμισμένες σύριγγες. Η συσκευή CSYNC πρέπει να χρησιμοποιείται όπως συστάσεις στις πληροφορίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή της συσκευής. **4.3 Αντενδείξεις:** Το Copaxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία (γλατιραμέρη οξική) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Copaxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Copaxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή ότι εντός λεπτών μετά την ενόμιμη χορήγηση του Copaxone μπορεί να εμφανισθεί μία αντίδραση συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοοίδημα (έξαρση), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτά εξαφανίζονται αυtomάτως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακοφεί αμέσως την αγωγή με Copaxone και να επικοινωνήσει με το/τη γιατρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Η χρήση συμπτωματικής αγωγής είναι στην διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Copaxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σπασμοί ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Ίσωςώς μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησης (π.χ. βροχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση). Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Copaxone. Τα ενεργά στην γλατιραμέρη οξική αντισώματα ανιχνεύθηκαν στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια χρόνιας ημερήσιας αγωγής με Copaxone. Τα μέγιστα επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από θεραπεία διάρκειας κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των πρώτων βήσων. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά στην γλατιραμέρη οξική αντισώματα εξουδετερώνουν ή ότι ο ακριματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Copaxone. Σε ασθενείς με νευρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νευρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Copaxone. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια ένδειξη σπειραματικής εννοσθεσίας σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα. Ίσωςώς περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ίκτερο, της ηπατικής ανεπάρκειας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της ηπατικής μεταμόρφωσης) έχουν αναφερθεί με το Copaxone στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική βλάβη προέκυψε σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Copaxone. Οι ταυτόχρονες συνθήκες

που αναφέρθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις περιελάμβαναν υπερβολικά κατακόρυφα αλκοόλ, προπάρκουσα ή ιστορικά ηπατική βλάβη και χρήση άλλων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Copaxone. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Copaxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρατηρήσεις από τις υπάρχουσες κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία δεν υποδηλώνουν οποιοδήποτε σημαντικές αλληλεπιδράσεις του Copaxone με θεραπείες που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης κορτικοστεροειδών για έως και 28 ημέρες. Σε in vitro μελέτες υποδηλώνεται ότι στο σημείο η γλατιραμέρη οξική συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά δεν εκτοπίζεται και δεν εκτοπίζει τη φαινοϋλίνη ή την καρβαμαζεπίνη. Παρ' όλα αυτά, εφόσον το Copaxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των ουσιών που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουκία:** **Κύηση:** Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα ισχονία δεδομένα σε έγκυες γυναίκες καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσπλαστικής ή έμβρυο γεννητικής τοξικότητας από τη χρήση Copaxone. Έως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότεο να αποφευχθεί η χρήση του Copaxone κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του κινδύνου για το έμβρυο. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η γλατιραμέρη οξική ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Στους αρσενικούς, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στους απογόνους εκτός από μία μικρή μείωση των αυχέντων σωματικών βάρους στους απογόνους των μητέρων που τους χορηγήθηκε φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά τη διάρκεια της γαλουκίας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το νεογνό/βρέφη. Πρέπει να ληφθεί μία απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα γίνει διακοπή / αποχή από τη θεραπεία με Copaxone λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν ως οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν από την πλειονότητα των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Copaxone. Σε ελαχίστη μελέτη, το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τουλάχιστον μία φορά αυτές τις αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερο μετά την αγωγή με Copaxone (70%) έναντι εκείνου που έλαβε εικονικό φάρμακο (37%). Οι πλέον συνήθεις αναφερόμενες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, σε κλινικές δοκιμές και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, ήταν ερυθθμός, άλγος, μύξα, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή, υπερευαίσθηση και σπάνιες εμφανίσεις λιποστροφίας και νέκρωσης δέρματος. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μία αντίδραση που συνοδεύεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοοίδημα (έξαρση), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.4). Η αντίδραση αυτή είναι δυνατόν να εμφανισθεί εντός λεπτών από τη στιγμή της ένεσης Copaxone. Κατ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μία φορά ένα σύμπτωμα από αυτή την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone συγκρινόμενο με το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Copaxone έναντι εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τρεις κεντρικές δημόσιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Copaxone και 509 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προσβληθεί από διατρέχουσα υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβαρυνόμενης πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 263 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξη, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπητας μέσης ωπίθια, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κοιλιακή καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δερθίνας, έρπητας ζωστήρας, πνευμονοφρίδα
Νεοπλασμάτα	καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβανόμενα κύστεις και πολύποδες)	Καλοήγητες δερματικά νεοπλασμά, νεοπλασμά	Καρκίνος δέρματος

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφοδενονόθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφολογία λεμφοκυττάρων μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερυσαιθηνία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Βρογχικήλη, υπερβιρρεϊσμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Δυσανεξία οινοπνεύματος, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νάτριο αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ληκος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, συγκυτική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδαισθήση, εχθρότητα, μανία, διαταραχή της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπέρτονια, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συγκοπή, τρέμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, ναπτική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μούδιασμα, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περονιαίου νεύρου, λήθαργος, έλλειμμα στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, οφθαλμικές διαταραχές*	Καταράκτης, αλλοίωση του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαρόπτωση, μυδρίαση, απροφία οπτικού νεύρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Διαταραχή του ωτός	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία παροξυσμική
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κίρσοι
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Βήχας, ριτίδα εποχική	Άπνοια, επίσπαξη, υπεραερισμός, λαρυγγόσπασμος, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πνιγμονής
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Νουτία*	Ορθορρωκτική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, τεριδόνα των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, παλύποδας του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυγές, έλκος του οισοφάγου, περιδοντίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διόγκωση σιελόγλου αδένια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χολολιθίαση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Εικόμωση, υπεριδρωσία, κνησμός, διαταραχή δέρματος*, κνίδωση	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, οζώδες ερύθημα, όζος δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδέσμου ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αυχεναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνο άλγος, μείκη στροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, σικνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματοουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογικά ούρα
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Αποβολή

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διάγνωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πυέλου, πριαπισμός, διαταραχή προστάτη, επίκρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή δρυώνων, κολπική αιμορραγία, αιδοιοκακτική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, θωρακικό άλγος*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρετός	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, σπρωφα της θέσης ένεσης*, τοπική αντίδραση*, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου υμένα	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσιών, υποθερμία, όμιση μετά την ένεση αντίδραση, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου υμένα
Κακώσεις δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολιασμό

* Συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Coraxone έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητη ενέργεια όπου δεν υπάρχει το σύμβολο * = αντιπροσωπεύει συχνότητα μικρότερη ή ίση με 2%.

† Ο όρος «αντιδράσεις της θέσης ένεσης» (διαφόρων ειδών) περιλαμβάνει όλα τα ανεπιθύμητα συμβήματα που εμφανίζονται στη θέση της ένεσης εκτός από την ατροφία της θέσης ένεσης και τη νέκρωση της θέσης ένεσης, οι οποίες παρατηρούνται εξαιρετικά, στον πίνακα.

* Περιλαμβάνει όρους που έχουν σχέση με την τοπική λιποστροφία στις θέσεις ένεσης.

Στην ως άνω αναφερόμενη τέταρτη δοκιμή, την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπείας ανοικτής επίσημης (βλ. παράγραφο 5.1). Κατά την παρακολούθηση στην περίοδο ανοικτής επίσημης, διάρκειας έως και 5 ετών, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ ασφαλείας του Coraxone. Οι ακόλουθες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών συλλέχθηκαν από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με Coraxone σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Coraxone. αντιδράσεις υπεραισθησίας [συμπεριλαμβανομένης της οπτικής εμφάνισης αναφυλαξίας >1/10000, <1/10000]. Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης [συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ίκτερο, της ηπατικής ανεπάρκειας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της ηπατικής μεταμόρφωσης] έχουν αναφερθεί με το Coraxone στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης εξαράνθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας. Τα ηπατικά συμβήματα προέκυψαν σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Coraxone. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Coraxone. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδούς κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της ακεψής οφθαλμο-κίνησης του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ελλάδα,** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλαργός, Αθήνα, Τηλ. + 30 21 32040380/337, Φαξ + 30 21 04549585, Ιστοσελίδα <http://www.eof.gr> **Κύπρος,** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ. +357 22608607, Φαξ + 357 22608669, Ιστοσελίδα www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδοσολογία:** Συμπτώματα: Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Coraxone (μέχρι 300 mg γλατραμερίνη οξική). Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. Διαχείριση: Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζονται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, άλλα ανοσοδιεγρητικά. Κωδικός ATC: L03AX13. **Μηχανισμός δράσης:** Ο μηχανισμός με τον οποίο η γλατραμερίνη οξική σκελετική δράση σε υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης δεν διασαφηνίζεται πλήρως αλλά θεωρείται ότι περιλαμβάνει τη διαμόρφωση των ανοσοποιητικών διαδικασιών. Μελέτες σε

πειραματόζωα και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έδειξαν ότι η γλατραμερίνη οξική δρα στα εγγενή κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων μονοκυττάρων, δενδριτικών κυττάρων και κυττάρων Β, τα οποία με τη σειρά τους διαμορφώνουν προσαρμοστικές λειτουργίες κυττάρων Β και Τ προκαλώντας αντιφλεγμονώδη και ρυθμιστική έκκριση κυτοκίνης. Το εάν η θεραπευτική δράση επηρεάζεται από τις κυτταρικές επιδράσεις που περιγράφονται παραπάνω δεν είναι γνωστό επειδή η παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι μόνο εν μέρει κατανοητή. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση: Συνολικά, 269 ασθενείς έλαβαν Coraxone σε 3 ελεγχόμενες δοκιμές. Η πρώτη μελέτη ήταν διετούς διάρκειας και συμμετείχαν σ' αυτή 50 ασθενείς (Coraxone n=25 και εικονικό φάρμακο n=25), οι οποίοι είχαν διαγνωστεί για υποτροπιάζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση με βάση τα τυπικά κριτήρια που εφαρμόζονται εκείνο το χρονικό διάστημα και είχαν τουλάχιστον δύο υποτροπές νευρολογικής δυσλειτουργίας (εξάρσεις) κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δύο ετών. Στη δεύτερη μελέτη, διάρκειας μέχρι και 35 μηνών, όπου εφαρμόζονταν το ίδιο κριτήριο συμμετοχής, συμμετείχαν 251 ασθενείς (Coraxone n=125, εικονικό φάρμακο n=126). Στην τρίτη μελέτη η οποία ήταν 9μηνιαίας διάρκειας συμμετείχαν 239 ασθενείς (Coraxone n=119, εικονικό φάρμακο n=120), όπου τα κριτήρια συμμετοχής ήταν ίδια με εκείνα της πρώτης και της δεύτερης μελέτης. Έκοντας ως συμπληρωματικό κριτήριο ότι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαβδίοση στη μαγνητική τομογραφία. Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν Coraxone, επισημάνθηκε σημαντική μείωση στον αριθμό των υποτροπών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη μεγαλύτερη ελεγχόμενη μελέτη, ο ρυθμός υποτροπής μειώθηκε κατά 32% από 1,98 με το εικονικό φάρμακο σε 1,34 ανά σγαγή με την γλατραμερίνη οξική. Υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ως προς την έκθεση μέχρι και για 12 χρόνια από 103 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με το Coraxone. Το Coraxone εμφάνισε επίσης ευεργετικές δράσεις έναντι του εικονικού φαρμάκου στις παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) ως προς την υποτροπιάζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Coraxone 20 mg/ml. Στην ελεγχόμενη μελέτη 9001/9001E, όπου συμμετείχαν 251 ασθενείς, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν έως 35 μήνες [συμπεριλαμβανομένης μιας υψηλής φάσης επέκτασης 9001E της μελέτης 9001], το αθροιστικό ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν επιβεβαιωμένη εξέλιξη της ανικανότητας στους 3 μήνες ήταν 29,4% για τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και 23,2% για τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε Coraxone (p = 0,199). Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η σγαγή με Coraxone επιδρά στη διάρκεια ή τη βαρύτητα της υποτροπής. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Coraxone σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα νόσο. Μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης. Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 481 ασθενείς (Coraxone n=243, εικονικό φάρμακο n=238) διεξήχθη σε ασθενείς με σαφώς ορισμένη, μεμονωμένη, νευρολογική μονοεστιακή εκδήλωση και ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία, ενδεικτικά πολλαπλής σκλήρυνσης (τουλάχιστον δύο εγκεφαλικές βλάβες στην ακολουθία T₂ της μαγνητικής τομογραφίας, μικρότερη μεγαλύτερης των 6 mm). Οποιαδήποτε άλλη νόσος εκτός της πολλαπλής σκλήρυνσης, η οποία θα μπορούσε να εξηγηθεί καλύτερα τα σημεία και τα συμπτώματα του ασθενούς έπρεπε να αποκλειστεί. Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπείας ανοικτής επίσημης, οι ασθενείς που είτε παρουσίαζαν συμπτώματα πολλαπλής σκλήρυνσης ή ήταν ασυμπτωματικοί επί τρία έτη, όπου συντάχθηκε πρώτο, έλαβαν θεραπεία με το δραστικό φάρμακο, σε μια φάση ανοικτής επίσημης για ένα επιπρόσθετο διάστημα δύο ετών, χωρίς να γίνεται υπέρθεση του μίσθου των 5 ετών για τη συνολική διάρκεια της θεραπείας. Εκ των 243 ασθενών που τυχοποιήθηκαν αρχικώς στο Coraxone, οι 198 συνέχισαν τη θεραπεία με Coraxone στη φάση ανοικτής επίσημης. Εκ των 238 ασθενών που τυχοποιήθηκαν αρχικώς στο εικονικό φάρμακο, οι 211 μεταπήδησαν σε θεραπεία με Coraxone στη φάση ανοικτής επίσημης. Κατά το χρονικό διάστημα των 3 χρόνων, όπου διεξήχθη η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, το Coraxone καθυστέρησε την εξέλιξη από το πρώτο κλινικό σύμπτωμα έως την κλινικά επιβεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση (CDMS) σύμφωνα με τα κριτήρια Poser, με στατιστικά σημαντικό και κλινικά εποικοδομητικό τρόπο, αντιστοιχώντας σε μείωση του κινδύνου κατά 45% [αποτεκτικός κίνδυνος = 0,55, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,40, 0,77], τιμή p = 0,0005]. Το ποσοστό των ασθενών που εξέλιχθηκαν σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ανερχόταν σε 43% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου και σε 25% στην ομάδα Coraxone. Η εννοική επίδραση της σγαγής με το Coraxone έναντι του εικονικού φαρμάκου καταδειχθηκε επίσης σε δύο δευτερογενή κατακλιτικά σημεία βάσει της μαγνητικής τομογραφίας, ήτοι ο αριθμός των νέων βλαβών στην ακολουθία T₂ και ο όγκος των βλαβών στην ακολουθία T₂. Έγιναν post-hoc αναλύσεις σε υποομάδες ασθενών με ποικίλα αρχικά χαρακτηριστικά, με σκοπό να αναγνωριστούν πληθυσμοί υψηλού κινδύνου ανάπτυξης δεύτερης υποτροπής. Για άτομα με κατ' ελάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαβδίοση στην ακολουθία T₂, στην αρχή, και 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία T₂, η εξέλιξη στην κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής σε ποσοστό 50% των ατόμων στα οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο έναντι ποσοστού 28% των ατόμων που χορηγήθηκε Coraxone για 2,4 έτη. Για άτομα, στα οποία αρχικά υπήρχαν 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία T₂, η εξέλιξη σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής στο 45% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο έναντι ποσοστού 26% των ατόμων που ήταν υπό Coraxone για 2,4 έτη. Ωστόσο, η επίδραση της πρώτης θεραπείας με Coraxone όσον αφορά στη μακροπρόθεσμη εξέλιξη της ασθένειας είναι άγνωστη ακόμη και σε αυτές τις υποομάδες υψηλού κινδύνου, επειδή η μελέτη ακεδίστασε κυρίως για την εκτίμηση του χρόνου έως τη δεύτερη υποτροπή. Σε κάθε περίπτωση, θεραπεία πρέπει να ληφθεί υπόψη μόνο για ασθενείς οι οποίοι ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου. Η επίδραση που εμφανίστηκε στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση διατηρήθηκε στην περίοδο μακροχρόνιας παρακολούθησης, διάρκειας έως και 5 ετών. Το χρονικό διάστημα εξέλιξης του πρώτου κλινικού επεισοδίου σε CDMS παρατήθηκε με την πρώτη θεραπεία με Coraxone, συγκριτικά με την όμηνη θεραπεία, παρουσιάζοντας μια μείωση κινδύνου κατά 41% για την πρώτη έναντι της όμηνης θεραπείας [αποτεκτικός κίνδυνος = 0,59, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,44, 0,80], τιμή p=0,0005]. Το ποσοστό των ατόμων στην ομάδα Όψιμης Έναρξης που παρουσίασαν εξέλιξη ήταν υψηλότερο

(49,6%) συγκριτικά με εκείνους στην ομάδα Πρώιμης Θεραπείας (32,9%). Η επίδραση που καταδείχθηκε κατά την διάρκεια του χρόνου συμπαροούσε σταθερά υπέρ της πρώιμης έναντι της όψιμης Θεραπείας, αναφορικά με τον ετοιμοποιημένο αριθμό θλαβών, καθώς τη διάρκεια της μελέτης, για τις νέες βλάβες που προελαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T₁ (μείωση κατά 54%, τιμή p<0,0001), τις νέες βλάβες στην ακολουθία T₂ (μείωση κατά 42%, τιμή p<0,0001) και τις νέες T₁ υπόπυκνες βλάβες (μείωση κατά 52%, τιμή p<0,0001). Η επίδραση που παρατηρήθηκε στις μειώσεις, συμπαροούσε επίσης υπέρ της πρώιμης έναντι της όψιμης Θεραπείας, για τον ολικό αριθμό νέων θλαβών που προελαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T₁ (μείωση κατά 46%, τιμή p=0,001), τον όγκο των θλαβών που προελαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T₁ (μέση διαφορά -0,06 ml, τιμή p<0,001), καθώς και τον ολικό αριθμό των νέων υπόπυκνων θλαβών στην ακολουθία T₁ (μείωση κατά 46%, τιμή p<0,001) όπως μετρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Κατά τη διάρκεια των 5 ετών, δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες διαφορές μεταξύ των κοορτών Πρώιμης και Όψιμης Έναρξης τόσο για τον όγκο των υπόπυκνων θλαβών στην ακολουθία T₁ όσο και για την εγκεφαλική ατροφία. Ωστόσο, η ανάλυση της εγκεφαλικής ατροφίας κατά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή (προσαρμοσμένη στην έκθεση στη Θεραπεία) παρουσίασε μείωση υπέρ της πρώιμης Θεραπείας με GA (η μέση διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής του όγκου του εγκεφάλου ήταν 0,28%, τιμή p=0,0209). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. In vitro στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδόρια χορήγηση της γλυταμερόνης οξικής, η δραστική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερα κλάσματα ήδη στον υποδόριο ιστό. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας ως προς την ασφάλεια, τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητα, πιθανότητα καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης μεταξύ ανθρώπων και ζώων. Σε ένα μικρό αριθμό αρουραίων και πιθήκων οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίστηκε ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Μετά τη χορήγηση σε ευαίσθητοποιημένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή νοπτικούς) αναφέρθηκε αναφύλαξη. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανειλημμένη χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένσεως ήταν σύνθητες εύρημα. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μια μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική μείωση στην αύξηση του σωματικού βάρους των απογόνων που γεννήθηκαν από μητέρες που υποβλήθηκαν

σε Θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας σε υποδόριες δόσεις > 6 mg/kg /ημέρα (2,83 φορές η μέγιστη συνιστώμενη σε ανθρώπους ημερήσια δόση για ενήλικα 60 kg με βάση το mg/m²) σε σύγκριση με τον έλεγχο. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές επιδράσεις στην ανάπτυξη των απογόνων και στην ανάπτυξη της συμπεριφοράς. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Μοινοτόλη, Υδρογιο ενέσιμο. **6.2 Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατεύονται από το φως. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Αν οι προγεμισμένες σύριγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλακθούν μεταξύ 15°C και 25°C, εφόσον και μέχρι ένα μήνα. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεμισμένες σύριγγες Coraxone 20 mg/ml δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακόμη στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο (2°C έως 8°C). **6.5 Φύση και ουσιαστικά του περιέκτη:** Μια προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ενέσιμο διάλυμα Coraxone αποτελείται από μία 1 ml άκρωμη τύπου I γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα έμβολο πολυπροπυλενίου (προαιρετικά πολυαιθυλενίου), ένα ελαστικό πάμα εισχώρησης με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα συσκευάζεται ξεχωριστά σε συσκευασία κυψέλης PVC. Το Coraxone διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 7, 28 ή 30 προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος ή σε μία πολλαπλή συσκευασία η οποία περιέχει 90 (3 συσκευασίες των 30) προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Μόνο για μία χρήση. Κάθε ακρασημοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Διοικούχος σύστημα: Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Science Based Industries Campus, Har Hotzvim, Jerusalem 91010, Israel. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: Teva GmbH, Graf-Arco-Str. 3, Ulm, 89079, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 58960/16.09.2008. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 22 Σεπτεμβρίου 2004. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Σεπτεμβρίου 2008. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 14 Σεπτεμβρίου 2020. **Τρόπος διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της Θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού. **Τιμές πώλησης:** COPAXONE INJ.SQ.PFS 20MG/1ML PF.SYR. BTx28 PF.SYR.x1ML Τιμή παραγωγού: 530,50 €, Χονδρική Τιμή: 538,46 €, Λιανική Τιμή: 616,43 €**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Coraxone 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Μία προγεμισμένη σύριγγα (1 ml) ενέσιμο διάλυματος περιέχει 40 mg γλατιπράμης οξικής* που αντιστοιχούν σε 36 mg γλατιπράμης. *Η γλατιπράμη οξική είναι ένα οξικό άλας συνθετικών πολυπεπτιδίων το οποίο περιέχει 4 αμινοξέα που απαντώνται στη φύση: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine και L-lysine με γραμμομοριακό κλάσμα που κυμαίνεται από 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 και 0,300-0,374, αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό βάρος της γλατιπράμης οξικής είναι τις τριές των 5.000-9.000 daltons. Λόγω της πολυπλοκότητας της σύνθεσής της, δεν μπορούν να χαρακτηριστούν πλήρως συγκεκριμένα πολυπεπτιδία, συμπεριλαμβανομένης της αλληλοκλιτικής των αμινοξέων, παρόλο που η τελική σύνθεση της γλατιπράμης οξικής δεν είναι εντελώς τυχαία. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα [ένωση]. Διαγυγέτο διάλυμα, ελεύθερο ορατών αωμασμάτων. Το ενέσιμο διάλυμα έχει pH 5,5 – 7,0 και ωσμωριακότητα περίπου 300 mOsmol/L. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Coraxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των υποτροπιάζουσών μορφών της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό για τον οποίο έχει καθοριστεί η αποτελεσματικότητα). Το Coraxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς προέλευσης πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της αγωγής με Coraxone πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή ιατρό έμπειρο στη θεραπεία πολλαπλής σκλήρυνσης. **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 40 mg γλατιπράμης οξικής (μία προγεμισμένη σύριγγα, χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 48 ωρών. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ο ασθενής. Όσον αφορά στη μακρόχρονη αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε εξατομικευμένη βάση. Νευρική δυσλευκογρία: Το Coraxone δεν μελετήθηκε ειδικά σε ασθενείς με νευρική δυσλευκογρία (βλ. παράγραφο 4.4). Ηλικιωμένοι: Το Coraxone δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ηλικιωμένους. Παιδιατρικός πληθυσμός: Δεν έχει καθοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής γλατιπράμης σε παιδιά και εφήβους. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Coraxone 40 mg/ml TIV (3 φορές την εβδομάδα) σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών για να γίνουν αποδεκτές συστάσεις για τη χρήση του. Γι' αυτό το Coraxone 40 mg/ml TIV (3 φορές την εβδομάδα) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό. **Τρόπος χορήγησης:** Το Coraxone προορίζεται για υποδόρια χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για το πώς να κάνουν τις ενέσεις μόνοι τους και να παρακολουθούνται από επαγγελματίες υγείας την πρώτη φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ένεση καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή. Για κάθε ένεση πρέπει να επιλέγεται ένα διαφορετικό σημείο, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλγους στο σημείο της ένεσης. Τα σημεία της «αυτοένεσης» περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς. Η συσκευή CSYNG είναι διαθέσιμη εάν οι ασθενείς θέλουν να κάνουν την ένεση τους με συσκευή ένεσης. Η συσκευή CSYNG είναι ένας αυτόματος εγχυτής για χρήση με τις προγεμισμένες σύριγγες Coraxone και δεν έχει δοκιμαστεί με άλλες προγεμισμένες σύριγγες. Η συσκευή CSYNG πρέπει να χρησιμοποιείται όπως συστάται στις πληροφορίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή της συσκευής. **4.3 Αντενδείξεις:** Το Coraxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία (γλατιπράμη οξική) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Coraxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Coraxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή ότι εντός λίγων μερών μετά την έναρξη χορήγησης του Coraxone μπορεί να εμφανιστεί μια αντίδραση υποεξιδρωμένη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαρση), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, οίδημα παλμών ή ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Η πιθανότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτά εξαφανίζονται αυτόματα χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακοφεί αμέσως την αγωγή με Coraxone και να επικοινωνήσει με π/τω γιάτρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Η χρήση συμπτωματικής αγωγής είναι στην διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Δεν υπάρχουν στοιχεία για να υποδηλώνουν ότι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο να αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Coraxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σπασμοί ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σπάνια μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. βρογχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση). Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοστεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Coraxone. Το ενεργό στην γλατιπράμη οξική αντισώματα ανενεργό στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια χρόνιας ημφρήνας αγωγής. Τα μείγματα επίθετα επιτεύχθηκαν μετά από μια θεραπεία διάρκειας κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των τριών βήσεων. Δεν υπάρχουν στοιχεία για να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά στην γλατιπράμη οξική αντισώματα εξουδετερώνουν ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Coraxone. Σε ασθενείς με νευρική δυσλευκογρία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νευρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Coraxone. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια ένδειξη σπασματικής εναπόθεσης ανοσοσφαιρίνων σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα. Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ίκτερο, της ηπατικής ανεπάρκειας και σε μερικούς μάλιστα περιπτώσεις της ηπατικής μεταμόρφωσης) έχουν αναφερθεί με το Coraxone στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική βλάβη προέκυψε σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Coraxone. Οι ταυτόχρονες συνθήκες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις

περιλάμβαναν υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, προϋπάρχουσα ή ιστορικό ηπατικής βλάβης και χρήση άλλων δυναμικών πατατοξικών φαρμάκων. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Coraxone. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις:** Επίσημο δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Coraxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Δεν υπάρχουν δεδομένα για να αφορούν σε αλληλεπιδράση με ιντερφερόνη βήτα. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων της θέσης ένεσης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν μαζί με το Coraxone και καρδιοκατασταθμιστές. Σε in vitro μελέτη υποδηλώνεται ότι στο αίμα η γλατιπράμη οξική συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά δεν εκτοπίζεται και δεν εκτοπίζει τη φαινοτυπική ή την καρδιοκατασταθμιστική. Παρ' όλα αυτά, εφόσον το Coraxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των ουσιών που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Κύηση:** Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγικά τοξικά αποτελέσματα (βλ. παράγραφο 5.3). Τα ισχύοντα δεδομένα από τη χρήση Coraxone 20 mg/ml σε έγκυες γυναικείς καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσπλαστικής ή έμβρυο νεογνικής τοξικότητας. Τα δεδομένα από τη χρήση Coraxone 40 mg/ml συνάδουν με αυτά τα ευρήματα. Έως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σαν πρόληπτικό μέτρο, είναι προτιμότεο να αποφευχθεί η χρήση του Coraxone κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του κινδύνου για το έμβryo. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η γλατιπράμη οξική ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Στους θηλασμούς, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στους απογόνους εκτός από μία μικρή μείωση των συχνοτήτων συστηματικού θύρου στους απογόνους των μητέρων που τους χορηγήθηκε φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τη νεογνά/βρέφη. Πρέπει να ληφθεί μία απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα γίνει διακοπή / αποχή από τη θεραπεία με Coraxone λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Τα περισσότερα δεδομένα ασφαλείας του Coraxone συγκεντρώθηκαν για το Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενο ως υποδόρια ένεση εφάπαξ ημερησίως. Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει συγκεντρωμένα δεδομένα ασφαλείας από τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως, και από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με το Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα. Άμεση σύριγγα της ασφαλείας μεταξύ Coraxone 20 mg/ml (χορηγούμενο ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα) στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Coraxone 20 mg/ml (χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως): Σε όλες τις κλινικές δοκιμές με Coraxone 20 mg/ml, οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν ως οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν από την πλειονότητα των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Coraxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν τουλάχιστον μία φορά αυτές τις αντιδράσεις ήταν μεγαλύτερο μετά την αγωγή με Coraxone 20 mg/ml (70%) έναντι εκείνου που έλαβε εικονικό φάρμακο (37%). Οι πλέον συνήθεις αναφερόμενες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το Coraxone 20 mg/ml έναντι εκείνων με το εικονικό φάρμακο ήταν ερυθρόμα, άλγος μόζα, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή και υπερευαίσθηση. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφεται μια αντίδραση που συνδέεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαρση), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, οίδημα παλμών ή ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.4). Η αντίδραση αυτή είναι δυνατή να εμφανισθεί εντός λεπτών από τη στιγμή της ένεσης Coraxone. Καθ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μία φορά ένα σύμπτωμα από αυτή την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone 20 mg/ml συγκρινόμενοι με το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Coraxone 20 mg/ml έναντι εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Το στοιχεία από προφίλονται από τέσσερις κεντρικές, διπλά-τυπικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Coraxone 20 mg/ημέρα και 509 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές στην υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone 20 mg/ημέρα και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης περιλάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone 20 mg/ημέρα και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Λοιμώξεις και παροξυσμοί	Λοίμωξη, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, ανόλος έρπητας, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κολική καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δούβινας, έρπητας ζωστήρας, πνευμονοφρίτιδα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Καλόηθες δερματικό νεόπλασμα, νεόπλασμα	Καρκίνος δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφοδενοπάθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφολογία λεμφοκυττάρων μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαίσθησια	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Βρογχοκίλη, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού θάρους*	Δυσανεξία οισονεύματος, συρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νότιο αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, συγχυτική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδοίσηση, εκθρόνιση, μανία, διαταραχή της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπερτονία, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συγκαπή, τρέμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοπτική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλεπτοργία, μυϊκλόνος, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περνιασίου νεύρου, λήθαργος, έλλειμμα στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, οφθαλμικές διαταραχές*	Καταρράκτης, αλλοίωση του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαρόπτωση, μυδρίαση, ατροφία οπτικού νεύρου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Διαταραχή του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βροδυκαρδία, ταχυκαρδία παροξυσμική
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κίρσοι
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Βήχας, ριτίτιδα εποχική	Άπνοια, επίταση, υπερερισμός, λαρυγγόσπασμος, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πηγματικής
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθοπρωκτική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, τερπδόνα των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, πολύποδος του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυγές, έλκος του οισοφάγου, περιοδοντίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διάγνωση σιελόγόνου αδένα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χολολιθίαση, ηπατομεγαλία, Ηπατική βλάβη, Τοξική ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Εκχύμωση, υπεριδρωσία, κνησμός, διαταραχή δέρματος*, κνίδωση	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, οζώδες ερύθημα, όζος δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αυχνεαλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνο άλγος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, αιχνοουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματοουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογικά ούρα
Καταστάσεις της κύησης της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Ανοβολή

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διάγνωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πύελου, πρσιτισμός διαταραχή προστάτη, επίκρημα τραχήλου μήτρας μη φυσικόολογικό, διαταραχή όρχεων, καλτική αμορραγία, αιδοιοκαλική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, θωρακικό άλγος*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*, άλγος*	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης*, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρεξία	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσίας, υποθερμία, άμεση μετά την ένεση αντίδραση, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου υμένα
Κακώσεις, διληπτηρίσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολιασμό

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

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

- Αναφυλακτική αντίδραση παρατηρήθηκε σπάνια (≥1/10.000, <1/1.000) σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν θεραπεία με Coraxone 20 mg/ml σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αναφέρθηκε από 0,3% των ασθενών που έλαβαν Coraxone 40 mg/ml (Οχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100).
- Δεν αναφέρθηκε νέκρωση της θέσης ένεσης.
- Δερματικό ερύθημα και άλγος των άκρων, που δεν επισήμασονται για το Coraxone 20 mg/ml, αναφέρθηκαν το καθένα από το 2,1% των ασθενών που έλαβαν Coraxone 40 mg/ml [Συχνές ≥1/100 έως <1/10].

• Φαρμακοεπαγόμενη πηστική βλάβη και τοξική ηπατίτιδα αναφέρθηκαν το καθένα από έναν ασθενή (0,1%) που έλαβε Coraxone 40 mg/ml (Οχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100). Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ίκτερο, της ηπατικής ανεπάρκειας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της ηπατικής μεταμόρφωσης) έχουν αναφερθεί με το Coraxone στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης εξαρτήσθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας. Τα ηπατικά συμβλήματα προέκυψαν σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με Coraxone. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του Coraxone. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της αίσθησης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ελλάδα, Εθνικά Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ + 30 21 32040380/337, Φαξ + 30 21 06549585, Ιστότοπος <http://www.eof.gr>. Κύπρος, Φαρμακευτικός Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ +357 22608607, Φαξ + 357 22608669, Ιστότοπος www.moh.gov.cy/phs. 4.9 Υπερδοσολογία: Συμπτώματα Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Coraxone (μέχρι 300 mg γλατραμέρης οξικής). Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.8. **Διαχείριση:** Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζεται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, άλλα ανοσοδιεγερτικά, Κωδικός ATC: L03AX13. **Μηχανισμός δράσης:** Ο μηχανισμός με τον οποίο η γλατραμέρη οξική ασκεί θεραπευτική δράση σε υποτροπίζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης δεν διασαφηνίζεται πλήρως αλλά θεωρείται ότι θεωρείται ότι περιλαμβάνει τη διαμόρφωση των ανοσοοπισθητικών διαδικασιών. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έδειξαν ότι η γλατραμέρη οξική δρα στα εγγενή κύτταρα του ανοσοοπισθητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων μονοκυττάρων, δένδρικών κυττάρων και κυττάρων Β, τα οποία με τη σειρά τους διαμορφώνουν προσαρμοστικές λειτουργίες κυττάρων Β και Τ προκαλώντας αντιφλεγμονώδη και ρυθμιστική έκκριση κυτοκίνης. Το εάν η θεραπευτική δράση επηρεάζεται από τις κυτταρικές επιδράσεις που περιγράφηκαν παραπάνω δεν είναι γνωστό επειδή η παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι μόνο εν μέρει κατανοητή. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Υποτροπίζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση:** Τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ένεσης Coraxone 40 mg/ml χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα στη μείωση της συχνότητας των υποτροπών προέρχονται από μία 12-μην, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Στη κεντρική κλινική δοκιμή η Υποτροπίζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται είτε από τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη υποτροπή τους τελευταίους 12 μήνες ή από τουλάχιστον δύο τεκμηριωμένες υποτροπές τους τελευταίους 24 μήνες ή από μία τεκμηριωμένη υποτροπή μεταξύ των τελευταίων 12 και 24 μώνων με τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη βλάβη που προοιαισθάνεται γδαφιστή στην ακολουθία T₂ στη μαγνητική τομογραφία που διενεργήθηκε κατά τους τελευταίους 12 μήνες. Το πρωτεύον μέτρο έκβασης ήταν ο συνολικός αριθμός επιβεβαιωμένων υποτροπών. Οι δευτερεύουσες εκβάσεις μαγνητικής τομογραφίας περιλάμβαναν τον αθροιστικό αριθμό των νέων/διευρυμένων βλαβών στην ακολουθία T₂ και τον αθροιστικό αριθμό προοιαισθασμένων βλαβών στην ακολουθία T₁, και τα δύο μετρούμενα κατά τους μήνες 6 και 12. Ένα σύνολο 1.404 ασθενών τυχαίοισθήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Coraxone 40 mg/ml (n=943) είτε εικονικό φάρμακο (n=461). Και οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά το δημογραφικό αρχικό χαρακτηριστικό, τα χαρακτηριστικά νέου πολλαπλής σκλήρυνσης και τις παραμέτρους μαγνητικής τομογραφίας. Οι ασθενείς είχαν διάμεση τιμή 2,0 υποτροπής εντός των 2 ετών πριν από την προκαταρκτικό έλεγχο. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Coraxone 40 mg/ml τρεις φορές την εβδομάδα είχαν αξιοσημείωτες και στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο πρωτεύον και στα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, οι οποίες είναι συμβατές με την επίδραση της θεραπείας του Coraxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως. Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τις τιμές για το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας**

Μέτρο έκβασης	Προσαρμοσμένες μέσες εκτιμήσεις		Τιμή P
	Coraxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Επαιοποιημένος ρυθμός υποτροπής (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Απόλυτη διαφορά κινδύνου* (διαίσθημα εμπιστοσύνης 95%)	-0,174 [-0,284] έως -0,0639]		
Αθροιστικός αριθμός νέων/διευρυμένων βλαβών στην ακολουθία T ₂ κατά τους μήνες 6 και 12	3,650	5,592	p<0,0001

Αναλογία ρυθμών** (δισαήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,653 [0,546 έως 0,780]		
Αθροιστικός αριθμός προελαβανουσών βλαβών στην ακολουθία T ₁ κατά τους μήνες 6 και 12	0,905	1,639	p<0,0001
Αναλογία ρυθμών** (δισαήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,552 [0,436 έως 0,699]		

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

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

Άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μεταξύ Coraxone 20 mg/ml (χορηγούμενο ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα) στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Coraxone 40 mg/mL. Η αναλογία των ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της ανικανότητας (CDP) στους 3 μήνες ήταν ένα διερευνητικό καταληκτικό σημείο σε μία μελέτη 12 μηνών ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (GALA). Η επιβεβαιωμένη για 3 μήνες εξέλιξη της ανικανότητας εμφανίστηκε στο 3% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Coraxone και στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα [αναλογία πιθανότητας, OR (95% CI): 1,182 [0,661, 2,117] (p=0,5726)]. Συμπεριλαμβανομένης της ανοικτής επέκτασης της μελέτης (έως 7 έτη), η διάρκεια της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της ανικανότητας στους 6 μήνες ήταν ένα διερευνητικό καταληκτικό σημείο. Ο λόγος επικινδυνότητας (HR) [95% CI] για την πρόθεση θεραπείας της κόφρτης, συγκρίνοντας την ομάδα πρώιμης έναρξης του Coraxone με την ομάδα καθυστερημένης έναρξης ήταν 0,892 (0,688, 1,157) (p=0,3898). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Coraxone σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς πρόιουσα νόσο. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες.** Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. In vitro στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδόρια χορήγηση της γλυπριμερής οξικής, η δραστική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερα κλάσματα ήδη στον υποδόριο ιστό. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας ως προς την ασφάλεια, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, πιθανότητας καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης

μεταξύ ανθρώπων και ζώων. Σε ένα μικρό αριθμό αρουραίων και πηθικών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλάκτου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίστηκε ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυμπλάκτου στο σπείραμα του νεφρού. Μετά τη χορήγηση σε ευαίσθητοποιημένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή ποντικούς) αναφέρθηκε αναφυλαξία. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανειλημμένη χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένασης ήταν σύνθετη εύρημα. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μια μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική μείωση στην αύξηση του σωματικού βάρους των απογόνων που γεννήθηκαν από μητέρες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη διάρκεια της γαλουκίας σε υποδόριες δόσεις ≥ 6 mg/kg /ημέρα (2,83 φορές η μέγιστη ανισωτάσιμη σε ανθρώπους ημερήσια δόση για ενήλικα 60 kg με βάση τα mg/m²) σε σύγκριση με τον έλεγχο. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές επιδράσεις στην ανάπτυξη των απογόνων και στην ανάπτυξη της συμπεριφοράς. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόσεων:** Μαντινάλι, Ύδωρ για ενέσιμο. **6.2 Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 2 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατεύονται από το φως. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Αν οι προγεμισμένες σύριγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλαχθούν μεταξύ 15°C και 25°C εφάπαξ και μέχρι ένα μήνα. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεμισμένες σύριγγες Coraxone δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακέραια στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο (2°C έως 8°C). **6.5 Φύση και συστατικά του περιεκτώ:** Μία προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ενέσιμο διάλυμα Coraxone 40 mg/ml αποτελείται από μία 1 ml άκρωμη τύπου I γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα μπλε έμβολο πολυπροπυλενίου (προαιρετικά πολυστυρενίου), ένα ελαστικό πώμα εισχώρησης με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα συσκευάζεται ξεχωριστά σε συσκευασία κυψέλης PVC. Το Coraxone 40 mg/ml διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 3 ή 12 προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος ή σε μία πολλαπλή συσκευασία η οποία περιέχει 36 (3 συσκευασίες των 12) προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Μόνο για μία χρήση. Κάθε ακριβωμένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Δικαιούχος **σήματος: Teva Pharmaceutical Industries Ltd.** Science Based Industries Campus, Har Hotzvim, Jerusalem 91010, Ισραήλ. **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: Teva GmbH,** Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 18611/17.02.2020. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 16 Νοεμβρίου 2015. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης 17 Φεβρουαρίου 2020. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 14 Σεπτεμβρίου 2020. **Τρόπος διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική παραγωγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού. **Τιμές πώλησης:** COPAXONE INJ.SO.PFS 40MG/1ML, BTx12 P.F.SYR x1ML. Τιμή παραγωγού: 554,30 €, Χονδρική Τιμή: 562,61 €, Λιανική Τιμή: 644,08 €

ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΑΣ* ΜΕ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΠΣ

MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- Έλεγχος της νόσου¹ πέραν της περιόδου χορήγησης θεραπείας¹⁻³
- Ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος[‡] μετά την περίοδο χορήγησης θεραπείας^{1,2}
- Χαμηλότερη απαίτηση παρακολούθησης[§] συγκριτικά με όλα τα μέχρι σήμερα εγκεκριμένα DMD υψηλής αποτελεσματικότητας, σε ένα ορίζοντα 4 ετών³⁻⁹

 **MAVENCLAD[®]**
cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.¹

* Το MAVENCLAD ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υψηλά ενεργή υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά³
¹ Ο έλεγχος της νόσου παραπέμπει στο 75.6% των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών, χωρίς χορήγηση επιπλέον θεραπείας τα έτη 3 και 4²
 Αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν σε φυσιολογικά επίπεδα λεμφοκυττάρων ή λεμφοπενία Βαθμού 1, μέσα σε διάστημα 9 μηνών³
[§] Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία- επιβεβαιωμένα την ημερομηνία δημιουργίας του παρόντος Ιουλίου 2021.
 Μέγιστη χορήγηση 20 ημερών, από του στόματος θεραπεία, τα δύο πρώτα έτη, χωρίς επιπλέον χορήγηση θεραπείας τα επόμενα 2 έτη.

Βιβλιογραφία: 1. Comi G et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:168-174. 2. Giovannoni G et al. Mult Scler. 2018;24(12):1594-1604. 3. MAVENCLAD SmPC. 4. Lemtrada[®] SmPC. 5. Tecfidera[®] SmPC. 6. Gilenya[®] SmPC 7. Tysabri[®] SmPC. 8. Ocrevus[®] SmPC. 9. Aubagio[®] SmPC.

Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.
 Ενδεικτική Λιανική Τιμή: MAVENCLAD 10mg/tab BTx1 TAB 2042,56€, MAVENCLAD 10mg/tab BTx4 TAB 8071,68€, MAVENCLAD 10mg/tab BTx6 TAB 12709,43€

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος στην επόμενη σελίδα. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Merck

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ MAVENCLAD® 10 mg δισκία **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg κλαδριβίνης. **Έκδοχα με γνωστή δράση** Κάθε δισκίο περιέχει 64 mg σορβιτόλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Δισκίο. Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία διαμέτρου 8,5 mm, με χαρακμίνη την ένδειξη "C" στη μία πλευρά και "10" στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το MAVENCLAD® ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υψηλά ενεργή υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία με MAVENCLAD® πρέπει να αρχίσει και να επιβλέπεται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ΠΣ. **Δοσολογία** Η συστώμενη σωρευτική δόση του MAVENCLAD® είναι 3,5 mg/kg σωματικού βάρους για 2 έτη, χορηγούμενη ως 1 περίοδος θεραπείας των 1,75 mg/kg ανά έτος. Κάθε περίοδος θεραπείας αποτελείται από 2 εβδομάδες θεραπείας, μία στην αρχή του πρώτου μήνα και μία στην αρχή του δεύτερου μήνα του αντίστοιχου έτους θεραπείας. Κάθε εβδομάδα θεραπείας αποτελείται από 4 ή 5 ημέρες κατά τις οποίες ο ασθενής λαμβάνει 10 mg ή 20 mg (ένα ή δύο δισκία), ως εφάπαξ ημερήσια δόση, ανάλογα με το σωματικό βρος. Για λεπτομέρειες, βλ. τους Πίνακες 1 και 2 παρακάτω. Μετά την ολοκλήρωση των 2 περιόδων θεραπείας, δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία με κλαδριβίνη κατά τα έτη 3 και 4. Η επανέναρξη της θεραπείας μετά το έτος 4 δεν έχει μελετηθεί. **Κριτήρια για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας** Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να είναι • φυσιολογικοί πριν την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 1, • τουλάχιστον 800 κύτταρα/mm³ πριν την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 2. Εάν είναι απαραίτητο, η περίοδος θεραπείας κατά το έτος 2 μπορεί να καθυστερήσει για έως και 6 μήνες για να επιτραπεί η ανάκαμψη των λεμφοκυττάρων. Εάν αυτή η ανάκαμψη χρειάζεται περισσότερο από 6 μήνες, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει MAVENCLAD® πλέον. **Κατανομή της δόσης** Η κατανομή της συνολικής δόσης στα 2 έτη θεραπείας δίνεται στον Πίνακα 1. Για ορισμένα εύρη σωματικού βάρους ο αριθμός των δισκίων μπορεί να ποικίλει μεταξύ των εβδομάδων θεραπείας. Η χρήση της κλαδριβίνης από στόματος σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg δεν έχει διερευνηθεί.

Πίνακας 1 Δόση MAVENCLAD® ανά εβδομάδα θεραπείας ανά σωματικό βάρος ασθενούς σε κάθε έτος θεραπείας

Εύρος σωματικού βάρους kg	Δόση σε mg (αριθμός δισκίων των 10 mg) ανά εβδομάδα θεραπείας	
	Εβδομάδα θεραπείας 1	Εβδομάδα θεραπείας 2
40 έως <50	40 mg (4 δισκία)	40 mg (4 δισκία)
50 έως <60	50 mg (5 δισκία)	50 mg (5 δισκία)
60 έως <70	60 mg (6 δισκία)	60 mg (6 δισκία)
70 έως <80	70 mg (7 δισκία)	70 mg (7 δισκία)
80 έως <90	80 mg (8 δισκία)	70 mg (7 δισκία)
90 έως <100	90 mg (9 δισκία)	80 mg (8 δισκία)
100 έως <110	100 mg (10 δισκία)	90 mg (9 δισκία)
110 και άνω	100 mg (10 δισκία)	100 mg (10 δισκία)

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει την κατανομή του συνολικού αριθμού των δισκίων ανά εβδομάδα θεραπείας κατά τις επιμέρους ημέρες. Συνιστάται οι ημερήσιες δόσεις κλαδριβίνης σε κάθε εβδομάδα θεραπείας να λαμβάνονται σε

διαστήματα των 24 ωρών, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Εάν η ημερήσια δόση αποτελείται από δύο δισκία, και τα δύο δισκία λαμβάνονται μαζί ως μία δόση.

Πίνακας 2 Δισκία MAVENCLAD® των 10 mg ανά ημέρα εβδομάδας

Συνολικός αριθμός δισκίων ανά εβδομάδα	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	Ημέρα 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Μια δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί, εντός της ίδιας ημέρας σύμφωνα με το πρόγραμμα θεραπείας.

Μια δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί μαζί με την επόμενη προγραμματισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Σε περίπτωση που παραλείφθηκε μια δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε την επόμενη ημέρα, και να παρατείνει τον αριθμό των ημερών στη συγκεκριμένη εβδομάδα θεραπείας. Εάν παραλειφθούν δύο διαδοχικές δόσεις, εφαρμόζεται ο ίδιος κανόνας, και ο αριθμός των ημερών στην εβδομάδα θεραπείας παρατείνεται κατά δύο ημέρες. **Ταυτόχρονη χρήση άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων** Συνιστάται η χορήγηση οποιουδήποτε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος να γίνεται σε απόσταση τουλάχιστον 3 ωρών από εκείνη του MAVENCLAD®, κατά τη διάρκεια του περιορισμένου αριθμού ημερών χορήγησης κλαδριβίνης (βλ. παράγραφο 4.5). **Ειδικό πληθυσμίο Νεφρική δυσλειτουργία** Δεν έχουν διεξαχθεί αποκλειστικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 60 έως 89 ml/min), δεν θεωρείται απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Συνεπώς, το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). **Ηπατική δυσλειτουργία** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Αν και η οπουδιότητα της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελητέα, υπό την απουσία δεδομένων, η χρήση του MAVENCLAD® δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >6). **Ηλικιωμένοι** Στις κλινικές μελέτες με από στόματος κλαδριβίνης στην ΠΣ, δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών· συνεπώς, δεν είναι γνωστό το εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από νεότερους ασθενείς. Απαιτείται προσοχή όταν το MAVENCLAD® χρησιμοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή υψηλότερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας, συνοδών νόσων και άλλων φαρμακευτικών θεραπειών. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MAVENCLAD® σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το MAVENCLAD® προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με νερό, και καταπίνονται χωρίς να μασούνται. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Δεδομένου ότι τα δισκία είναι μη επικαλυμμένα, πρέπει να καταπίνονται αμέσως μόλις αφαιρεθούν από την κυψέλη και να μην αφήνονται εκτεθειμένα σε επιφάνειες

ή να υποβάλλονται σε χειρισμό για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το απαιτούμενο για τη λήψη της δόσης. Εάν ένα δίσκιο αφαιρεθεί σε μια επιφάνεια, ή εάν ένα σπασμένο ή θρυμματισμένο δίσκιο απελευθερωθεί από την κυψέλη, η επιφάνεια πρέπει να πλυθεί διεξοδικά. Τα χέρια του ασθενούς πρέπει να είναι στεγνά κατά το χειρισμό των δισκίων και να πλένονται διεξοδικά μετά τη λήψη. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παρακάτω παράγραφο 6.1. Λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ενεργή χρόνια λοίμωξη (φυματίωση ή ηπατίτιδα). Έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λαμβάνουν επί του παρόντος ανοσοκατασταλτική ή μμελοκατασταλτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5). Ενεργή κακοήθεια. Μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min). Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Αιματολογική παρακολούθηση** Ο τρόπος δράσης της κλαδριβίνης συνδέεται στενά με μια μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων. Η επίδραση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων είναι δόσοεξαρτώμενη. Μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων, στον αριθμό των ερυθρών, στον αιματοκρίτη, στην αιμοσφαιρίνη ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές παρατηρήθηκαν επίσης στις κλινικές μελέτες, αν και αυτές οι παράμετροι συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Πρόσθετες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναμένονται εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ (βλ. παράγραφο 4.5). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται • πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 1, • πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 2, • 2 και 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε έτος θεραπείας. Εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι κάτω από 500 κύτταρα/mm³, θα πρέπει να παρακολουθείται ενεργά μέχρι οι τιμές να αυξηθούν ξανά. Για τις αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία με βάση τους αριθμούς λεμφοκυττάρων του ασθενούς, βλ. παράγραφο 4.2 και την υποπαραγράφο 'Λοιμώξεις' παρακάτω. **Λοιμώξεις** Η κλαδριβίνη μπορεί να μειώσει την ανοσολογική άμυνα του οργανισμού και ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα λοιμώξεων. Η λοίμωξη με HIV, η ενεργή φυματίωση και η ενεργή ηπατίτιδα πρέπει να αποκλειστούν πριν την έναρξη της κλαδριβίνης (βλ. παράγραφο 4.3). Λανθάνουσες λοιμώξεις μπορεί να ενεργοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης ή της ηπατίτιδας. Συνεπώς, συνιστάται διαλογή των ασθενών για λανθάνουσες λοιμώξεις, ιδίως φυματίωση και ηπατίτιδα B και C, πριν από την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 1 και το έτος 2. Η έναρξη του MAVENCLAD® θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η λοίμωξη να έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς. Μια καθυστέρηση στην έναρξη της κλαδριβίνης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη μέχρι η λοίμωξη να ελεγχθεί πλήρως. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό έκθεσης στον ιό ανεμευλογιάς-ζωστήρα (varicella-zoster). Συνιστάται εμβολιασμός των αρνητικών για αντισώματα ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη. Η έναρξη της θεραπείας με MAVENCLAD® πρέπει να καθυστερεί για 4 έως 6 εβδομάδες για να μπορέσει να λάβει χώρα η πλήρης δράση του εμβολίου. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα αυξήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν κλαδριβίνη. Εάν οι αριθμοί λεμφοκυττάρων πέσουν κάτω από 200 κύτταρα/mm³, θα πρέπει να εξετάζεται προφύλαξη κατά του έρπητα σύμφωνα με την τοπική τυπική πρακτική κατά τη χρονική διάρκεια της λεμφοπενίας βαθμού 4 (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων κάτω από 500 κύτταρα/mm³ πρέπει να παρακολουθούνται ενεργά για σημεία και συμπτώματα που υποδεικνύουν λοιμώξεις, ιδίως έρπητα ζωστήρα. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων και συμπτωμάτων, θα

πρέπει να αρχίσει αντιλοιμώδης αγωγή όπως ενδεικνύεται κλινικά. Μπορεί να εξεταστεί η διακοπή ή καθυστέρηση του MAVENCLAD® μέχρι την κατάλληλη αντιμετώπιση της λοίμωξης. Περιπτώσεις προεδευτικής πολυσιακικής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί για την παρεντερική κλαδριβίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για λευχαιμία τριχωτών κυττάρων με διαφορετική θεραπευτική αγωγή. Στη βάση δεδομένων κλινικών μελετών της κλαδριβίνης στην ΠΣ (1.976 ασθενείς, 8.650 έτη ασθενών) δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση PML. Ωστόσο, θα πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία (MRI) πριν την έναρξη του MAVENCLAD® (συνήθως εντός 3 μηνών). **Κακοήθειες** Στις κλινικές μελέτες, συμβάντα κακοηθειών παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΠΣ με ενεργές κακοήθειες (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να διενεργείται ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν την έναρξη του MAVENCLAD® σε ασθενείς με προηγούμενη κακοήθεια. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD® να ακολουθούν τις τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο. **Αντισύλληψη** Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβryo και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποτρέψουν την εγκυμοσύνη μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.5). Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. **Μεταγίσεις αίματος** Σε ασθενείς που απαιτούν μετάγχιση αίματος, συνιστάται η ακτινοβόληση των κυτταρικών συστατικών αίματος πριν από τη χορήγηση για την αποφυγή αντίδρασης τύπου 'μοσχεύματος έναντι ξενιστή' (*graft-versus-host disease*) σχετιζόμενη με τη μετάγχιση. Συνιστάται η συνεργασία με αιματολόγο. **Αλλαγή προς και από τη θεραπεία με κλαδριβίνη** Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά ή ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ο τρόπος δράσης και η διάρκεια επίδρασης του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD®. Μια δυνητική πρόθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει επίσης να εξετάζεται όταν χρησιμοποιούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα μετά τη θεραπεία με MAVENCLAD® (βλ. παράγραφο 4.5). Κατά την αλλαγή από ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν κατά της ΠΣ, πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη (βλ. υποπαραγράφο 'Λοιμώξεις' παραπάνω). **Ηπατική δυσλειτουργία** Αν και η σπουδαιότητα της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελητέα, υπό την απουσία δεδομένων, η χρήση του MAVENCLAD® δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >6) (βλ. παράγραφο 4.2). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το MAVENCLAD® περιέχει υδροεπιπροπιλοβεταδέξη, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία συμπλόκων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, δυνητικά οδηγώντας σε μια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας ενός τέτοιου προϊόντος (ειδικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλή διαλυτότητα). Συνεπώς, συνιστάται η χορήγηση οποιουδήποτε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος να γίνεται σε απόσταση τουλάχιστον 3 ωρών από εκείνη του MAVENCLAD®, κατά τη διάρκεια του περιορισμένου αριθμού ημερών χορήγησης κλαδριβίνης.

Ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα Η έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που επί του παρόντος λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική ή μυελοκατασταλτική θεραπεία με π.χ. μεθοτρεξάτη, κυκλοφωφamide, κυκλοσπορίνη ή αζθειοπρίνη, ή χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.3). Μπορεί να χορηγηθεί οξεία βραχυπρόθεσμη θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη. Άλλα τροποποιητικά της νόσου φαρμακευτικά προϊόντα Η χρήση του MAVENCLAD® με ιντερφερόνη βήτα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο λεμφοπενίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MAVENCLAD® σε συνδυασμό με άλλες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες για ΠΣ δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η ταυτόχρονη θεραπεία δεν συστήνεται.

Αιματολογικά φαρμακευτικά προϊόντα Λόγω της επαγόμενης από την κλαδριβίνη μείωσης του αριθμού των λεμφοκυττάρων, μπορούν να αναμένονται πρόσθετες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ (π.χ. καρβαμαζεπίνη). Σε αυτές τις περιπτώσεις, συστήνεται η προσεκτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων. Εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου ιού Η θεραπεία με MAVENCLAD® δεν θα πρέπει να αρχίζει εντός 4 έως 6 εβδομάδων μετά από εμβολιασμό με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου ιού λόγω του κινδύνου ενεργού λοίμωξης από το εμβόλιο. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου ιού θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη, εφόσον οι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων του ασθενούς δεν βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. Ισχυροί αναστολείς μεταφορών ENT1, CNT3 και BCRP Στο επίπεδο απορρόφησης της κλαδριβίνης, η μόνη διανοητή κλινικά σχετική οδός αλληλεπίδρασης φαίνεται να είναι η πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP ή ABCG2). Η αναστολή του BCRP στη γαστρεντερική οδό μπορεί να αυξήσει την από στόματος βιοδιαθεσιμότητα και τη συστηματική έκθεση της κλαδριβίνης. Γνωστοί αναστολείς BCRP, οι οποίοι μπορεί να τροποποιήσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των υποστρωμάτων BCRP κατά 20% *in vivo*, περιλαμβάνουν την ελτρομβοπάγη. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η κλαδριβίνη είναι υπόστρωμα των εξορροπητικών νουκλεοσιδικών (ENT1) και συγκεντρωτικών νουκλεοσιδικών (CNT3) πρωτεϊνών μεταφοράς. Αναλόγως, η βιοδιαθεσιμότητα, η ενδοκυτταρική κατανομή και η νεφρική απέκκριση της κλαδριβίνης μπορεί θεωρητικά να τροποποιηθούν από ισχυρούς αναστολείς μεταφορών ENT1 και CNT3 όπως δилаζέπη, νιφεδιπίνη, υλοσταζόλη, σουλινδάκη ή ρεσερπίνη. Ωστόσο, οι καθαρές επιπτώσεις από την άποψη των ενδεχόμενων τροποποιήσεων της έκθεσης της κλαδριβίνης είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Παρ' ότι η κλινική σχέση τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη, η συγχρήση ισχυρών αναστολέων ENT1, CNT3 ή BCRP συστήνεται να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη διάρκειας 4 έως 5 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, πρέπει να εξεταστεί η επιλογή εναλλακτικών συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς, ή με ελάχιστες ιδιότητες αναστολής μεταφορών ENT1, CNT3 ή BCRP. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, συστήνεται η μείωση της δόσης στην ελάχιστη υποχρεωτική δόση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αυτές τις ενώσεις, η χορήγηση σε απόσταση και η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς. Ισχυροί επαγωγείς μεταφορών BCRP και P-gp Οι επιδράσεις ισχυρών επαγωγών των μεταφορών εκροής BCRP και P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) στη βιοδιαθεσιμότητα και διάθεση της κλαδριβίνης δεν έχουν μελετηθεί επίσημα. Μια πιθανή μείωση της έκθεσης στην κλαδριβίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν συγχρηγούνται ισχυροί επαγωγείς

μεταφορών BCRP (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό (St. John's Wort)). Ορμονικά αντισυλληπτικά Είναι επί του παρόντος άγνωστο εάν η κλαδριβίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικά επιδρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών. Συνεπώς, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σε κάθε έτος θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα οσβαρού κινδύνου για το έμβryo και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλείεται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 1 και το 2, και να αποτρέπεται μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σε κάθε έτος θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD® θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία. Καθώς η κλαδριβίνη παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Κύηση Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο με άλλες ουσίες που αναστέλλουν τη σύνθεση του DNA, η κλαδριβίνη θα μπορούσε να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3). Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν η κλαδριβίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνατότητας για οσβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MAVENCLAD® και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.3). Γονιμότητα Στους ποντικούς, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική λειτουργία των απογόνων. Ωστόσο, επιδράσεις στους όρχις παρατηρήθηκαν στους ποντικούς και στους πιθήκους. Δεδομένου ότι η κλαδριβίνη παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμογένεση. Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω). 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων Το MAVENCLAD® δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας Οι κλινικά πλέον σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΠΣ οι οποίοι έλαβαν κλαδριβίνη στη δεδομένη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg για 2 έτη στις κλινικές μελέτες ήταν λεμφοπενία και έρση ζωστήρας. Η επίπτωση του έρση ζωστήρα ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της περιόδου λεμφοπενίας βαθμού 3 ή 4 (<500 έως 200 κύτταρα/mm³ ή <200 κύτταρα/mm³) σε σύγκριση με την περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4). Κατάλογος

ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στον παρακάτω κατάλογο προέρχονται από συγκεντρωμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες στην ΠΣ στις οποίες από στόματος κλαδριβίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία στη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg. Η βάση δεδομένων ασφάλειας από αυτές τις μελέτες περιλαμβάνει 923 ασθενείς. Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: 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 γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) Λοιμώξεις και παρασπώσεις Συχνές: Στοματικός έρπης, δερματικός έρπης ζωστήρας. Πολύ σπάνιες: Φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4). Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Λεμφοπενία. Συχνές: Μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές: Εξάνθημα, αλωπεκία. Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Λεμφοπενία Στις κλινικές μελέτες, 20% έως 25% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν σωρευτική δόση κλαδριβίνης 3,5 mg/kg για 2 έτη ως μονοθεραπεία ανέπτυξαν παροδική λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4. Λεμφοπενία βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε 2 μήνες μετά την πρώτη δόση της κλαδριβίνης σε κάθε έτος (4,0% και 11,3% των ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 3 κατά το έτος 1 και το έτος 2, 0% και 0,4% των ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 4 κατά το έτος 1 και το έτος 2). Αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν είτε σε φυσιολογικούς αριθμούς λεμφοκυττάρων είτε σε λεμφοπενία βαθμού 1 εντός 9 μηνών. Για τη μείωση του κινδύνου για σοβαρή λεμφοπενία, οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.4) και πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά κριτήρια για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Κακοήθειες Στις κλινικές μελέτες και στη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σωρευτική δόση κλαδριβίνης από στόματος 3,5 mg/kg, συμβάντα κακοηθειών παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη (10 συμβάντα σε 3.414 ασθενείς-έτη [0,29 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη]) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (3 συμβάντα σε 2.022 ασθενείς-έτη [0,15 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη]) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων

284, Χολαργός 155 62 Τηλέφωνο: 213 2040 000 Φαξ: +30 210 6549585, Ισότοπος: www.eof.gr **4.9 Υπερδοσολογία** Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με την από στόματος κλαδριβίνη. Η λεμφοπενία είναι γνωστό ότι είναι δόσοεξαρτώμενη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνιστάται ιδιαίτερως στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε υπερδοσολογία κλαδριβίνης. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο σε υπερδοσολογία της κλαδριβίνης. Η θεραπεία αποτελείται από την προσεκτική παρατήρηση και την έναρξη των κατάλληλων υποστηρικτικών μέτρων. Ενδέχεται να χρειαστεί να εξεταστεί η διακοπή του MAVENCLAD®. Λόγω της ταχείας και εκτεταμένης ενδοκυτταρικής και ιστικής κατανομής, η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να αποβάλει την κλαδριβίνη σε σημαντικό βαθμό. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Υδροεπιπροπιλοβεταδέξη (2-υδροεπιπροπιλ-β-κυκλοδεξτρίνη) Σορβιτόλη Στεατικό μαγνήσιο **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 4 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φάση του προϊόντος** Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Κυψέλη από προσανατολισμένο πολυαμιδίο (OPA)/αλουμίνιο (Al)/πολυβινυλοχλωριδίο (PVC) – αλουμίνιο (Al) σφραγισμένη σε χαρτονένια θήκη και στερεωμένη σε εξωτερικό κομμάτι ασφαλείας για παιδιά. Μεγέθη συσκευασίας του 1, 4, 5, 6, 7 ή 8 δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Ολλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/17/1212/001 EU/1/17/1212/002 EU/1/17/1212/003 EU/1/17/1212/004 EU/1/17/1212/005 EU/1/17/1212/006 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2017 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Φεβρουάριος 2021 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

	MAVENCLAD 10mg/tab BTx1 TAB	MAVENCLAD 10mg/tab BTx4 TAB	MAVENCLAD 10mg/tab BTx6 TAB
Ενδεικτική Λιανική Τιμή	2042,56€	8071,68€	12709,43€

MERCK

Βεβαιωθείτε να γίνεται το φάρμακο με ασφαλή και
Ασφαλή
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνεται ως "ΥΠΟΒΛΗ ΕΛΡΠΣ"