Πρόεδρος:

Δήμος - Δημήτριος Μητσικώστας

Οργανωτική Επιτροπή:

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Μάριος Παντζαρής

Γεώργιος Χατζηγεωργίου

Επιστημονική Επιτροπή:

Douglas S. Goodin

Volker Limmroth

Μαρία Αναγνωστούλη

Δημήτριος Παπαδόπουλος

Μήνυμα Προέδρου:

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο επιστημονικό forum με τίτλο «Από το San Diego στην Τζιά: Ανασκόπηση από το "American Academy Neurology Meeting 2013" για την πολλαπλή σκλήρυνση».

Η Νευρολογική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών σε συνεργασία με την Ακαδημία Νευροεπιστημών διοργανώνουν το επιστημονικό αυτό forum, «ταξιδεύοντας» τη γνώση από την Αμερική μέχρι το νησί της Κέας.

Έτσι δημιουργείται μια γέφυρα που δίνει το έναυσμα για διάλογο και μεταλαμπάδευση της γνώσης στους συναδέλφους ιατρούς που δεν είχαν την ευκαιρία να παρακολουθήσουν το AAN 2013.

Στόχος μας είναι να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα - συμπεράσματα των πιο σημαντικών μελετών που παρουσιάστηκαν στο AAN του San Diego, με την ελπίδα αυτό το forum της Κέας να καθιερωθεί σαν μετά - AAN, που θα επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο.

Επιθυμούμε τη συμμετοχή νέων συναδέλφων, ειδικευομένων, εκείνων δηλαδή που επιθυμούν περισσότερο τη γνώση και ενδεχομένως τη στερούνται, αφού οι συμμετοχές πλέον σε υπερατλαντικά συνέδρια έχουν περιοριστεί σημαντικά.

Με την παρουσία σας μόνο μπορεί αυτός ο στόχος μας να ζωντανέψει.

Η συνάντηση θα είναι λιτή μάλλον, χωρίς γεύματα και εορτές. Όπως αρμόζει στο κυκλαδίτικο τοπίο.

Με φιλικούς χαιρετισμούς,

Ο Πρόεδρος

Δήμος - Δημήτριος Μητσικώστας
Νευρολόγος, MD, PhD
Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Παρασκευή
17 Μαΐου
2013

17.00 - 18.00	Εγγραφές
18.00 - 21.00	ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ Πρόεδρος: Ιωάννης Μυλωνάς
18.00 - 18.15	Έναρξη & σκοπός του συνεδρίου Εισηγητής: Δήμος - Δημήτριος Μητσικώστας
18.15 - 18.30	Experience from other European post AAN conferences Εισηγητής: Volker Limmroth
18.30 - 18.40	Ερωτηματολόγια & ασκήσεις που θα πρέπει να συμπληρωθούν μετά την ολοκλήρωση του συνεδρίου Εισηγητής: Μιχάλης Βικελής
18.40 - 19.10	ΔΙΑΛΕΞΗ: Νεότερα δεδομένα στην MS Εισηγητής: Douglas S. Goodin
19.10 - 20.10	ΕΡΓΑΣΙΕΣ: AAN στην MS
19.10 - 19.40	Νευροανασολογία Εισηγητής: Δημήτριος Παπαδόπουλος
19.40 - 20.10	Νευροαπεικόνιση στην MS Εισηγητής: Μάριος Πολίτης
20.10 - 20.40	ΔΙΑΛΕΞΗ: Disease modifying treatments for MS Εισηγητής: Volker Limmroth
20.40 - 21.00	Ερωτήσεις

Από το San Diego στην Τζιά

Σάββατο
18 Μαΐου
2013

09.00 - 13.00	ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ Πρόεδρος: Αλέξανδρος Παπαδημητρίου
09.00 - 10.00	ΔΙΑΛΕΞΗ: ADEM Εισηγητής: Δημήτριος Παπαδόπουλος
10.00 - 11.30	ΕΡΓΑΣΙΕΣ: AAN στο ADEM Εισηγητής: Βασίλειος Χ. Μαστοροδήμος
11.30 - 12.00	Διάλειμμα καφέ
12.00 - 13.00	Περιστατικά ADEM Πρόεδρος: Σπυρίδων Κονιτσιώτης
13.00 - 15.00	Γεύμα
17.00 - 21.00	ΤΡΙΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ Πρόεδρος: Νικόλαος Τριανταφύλλου
17.00 – 18.00	ΔΙΑΛΕΞΗ: NMO Εισηγητής: Γεώργιος Χατζηγεωργίου
18.00 – 19.00	ΕΡΓΑΣΙΕΣ: AAN στο NMO Εισηγητής: Μάριος Παντζαρής
19.00 – 20.00	Περιστατικά NMO
20.00 – 21.00	ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ: Fingolimod: The efficacious per os treatment with a well tolerated safety profile Πρόεδρος: Δήμος - Δημήτριος Μητσικώστας Εισηγητές: Douglas S. Goodin Volker Limmroth

Από το San Diego στην Τζιά

Κυριακή
19 Μαΐου
2013

09.00 - 13.00 ΤΕΤΑΡΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ
Πρόεδρος: Νικόλαος Βλαϊκίδης

09.00 - 10.00 ΔΙΑΛΕΞΗ: Απομυελινώσεις
Εισηγήτρια: Μαρία Αναγνωστούλη

10.00 - 11.00 ΕΡΓΑΣΙΕΣ: ΑΑΝ σε απομυελινωτικά νοσήματα
Εισηγητής: Νικόλαος Φάκας

11.00 - 11.30 PML στην Ελλάδα
Εισηγητής: Δήμος - Δημήτριος Μητσικώστας

11. 30 - 12.00 Διάλειμμα καφέ

12.00 - 12.30 Ερωτηματολόγια και ασκήσεις

12.30 – 13.00 Λήξη συνεδρίου - Συμπεράσματα

Από το San Diego στην Τζιά

Συμμετέχοντες

Goodin S. Douglas
Professor of Neurology, University of California, San Francisco

Limmroth Volker
MD, PhD, Professor of Neurology

Αναγνωστούλη Μαρία
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων & Υπεύθυνη Ανοσογενετικού Εργαστηρίου Α' Νευρολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής Νοσοκομείου «ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ»

Βικελής Μιχάλης
Νευρολόγος, MSc, PhD, Επιστημονικός Συνεργάτης Νευρολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Βλαϊκίδης Νικόλαος
Καθηγητής Νευρολογίας, Διευθυντής Γ' Νευρολογικής Κλινικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Κονιτσιώτης Σπυρίδων
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μαστοροδήμος Χ. Βασίλειος
MD, PhD, Επιμελητής Α' Νευρολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑ.Γ.Ν.Η)

Μητσικώστας Δήμος - Δημήτριος
Νευρολόγος, MD, PhD, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Μυλωνάς Ιωάννης
Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Συντονιστής Νευρολογικού Τμήματος Ιατρικού Διαβαλκανικού Κέντρου Θεσσαλονίκης

Παντζαρής Μάριος
Ανώτερος Νευρολόγος, Διευθυντής Γ' Νευρολογικής Κλινικής Ινστιτούτου Νευρολογίας Γενετικής Κύπρου

Παπαδημητρίου Αλέξανδρος
Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Παπαδόπουλος Δημήτριος
MD, DIC, PhD, FEBN, Νευρολόγος - Νευροανοσολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Νευρολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών
και Imperial College of London

Πολίτης Μάριος
MD, MSc, DIC, PhD, Λέκτορας και Διευθυντής Νευρολογίας Hammersmith Hospital, Imperial College of London, United Kingdom

Τριανταφύλλου Νικόλαος
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ»

Φάκας Νικόλαος
Νευρολόγος MD, PhD, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Χατζηγεωργίου Γεώργιος
Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Γενικές Πληροφορίες

Χώρος Διεξαγωγής Συνεδρίου:

Porto Kea, Κέα (Τζιά)
Τηλέφωνο: 22880 22870

Ημερομηνία Διεξαγωγής Συνεδρίου:

17 - 19 Μαΐου 2013

Οργάνωση:

Νευρολογική Κλινική Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Γλώσσα:

Η επίσημη γλώσσα του συνεδρίου είναι η ελληνική.

Παρουσιάσεις μέσω 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.

Εγγραφές: ΔΩΡΕΑΝ

(Για online εγγραφή παρακαλούμε συμπληρώστε τη φόρμα συμμετοχής που θα βρείτε στα site: www.gkad.gr και www.belife.gr).

Εγγραφές θα γίνονται τις προκαθορισμένες ώρες από το πρόγραμμα.

Πιστοποίηση:

Μετά τη λήξη του συνεδρίου θα δοθούν βεβαιώσεις παρακολούθησης με μόρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης (C.M.E. Credits).

Βεβαιώσεις παρακολούθησης θα δόθουν μόνο σε όσους έχουν παρακολουθήσει τουλάχιστον το 60% των συνολικών ωρών του προγράμματος.

Conference Management
PR & Communication

GK advertising

Τηλέφωνα: 210 8764725, 210 8764705
Φαξ: 210 8764877
Κινητά: 6932 342935, 6945 597848, 6944 659913
Email: info@gkad.gr
Site: www.gkad.gr

Χορηγοί

Bayer HealthCare

genzyme
A SANOFI COMPANY

Merck Serono

NOVARTIS

TEVA

Science For A Better Life

L.GR.SM.11.2011.0077

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20 15125, Μαρούσι τηλ: 210 6187500, fax: 210 6187575

MStrength.
MScience.

The strength of unprecedented science. The strength of the MS community. The strength of our commitment.

GMBK.12.11.01

www.genzyme.com
Λεωφ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α
176 74, Καλλιθέα, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: 210 90.01.830/888, Fax: 210 99.44.062

genzyme
A SANOFI COMPANY

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

*** Δεν μπορούσα να γράψω. Είχα εξετάσεις στο σχολείο και το χέρι μου ήταν μουδιασμένο.**

Από τότε, ** έχω δώσει πολλές εξετάσεις στη ζωή μου.

*** Τα πρώτα συμπτώματα της Πολλαπλής Σκλήρυνσης είναι διαφορετικά για κάθε άνθρωπο.**

IMM/09/03.12 PAVLOPOULOU • GROUP

** Το Rebif® έχει πλέον αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ένα Πρώτο Απομυελινωτικό Επεισόδιο[1,2]

Δεν αποτελεί πραγματικό περιστατικό.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος που δημοσιεύεται σε επόμενη σελίδα.

Βιβλιογραφία

1. Περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος
2. Reflex: a phase 3 randomized controlled trial. Giancarlo Comi et al. Lancet Neurol 2011;10:33-41

Rebif® (interferon beta-1a) sc injection

Διαφορετικοί ασθενείς. Διαφορετικές ανάγκες.

Merck Serono

Η Merck Serono είναι ένας κλάδος της Merck

MERCK

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ A. Rebif 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα **B.** Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα **C.** Rebif 22 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο **D.** Rebif 44 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 22 μικρογραμμάρια (880 MIU) ή 44 μικρογραμμάρια (1760 MIU) ιντερφερόνη βήτα-1α*. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 66 μικρογραμμάρια (2640 MIU) ή 132 μικρογραμμάρια (5280 MIU) ιντερφερόνη βήτα-1α** σε διάλυμα του 1,5 ml, που αντιστοιχεί σε 144 μικρογραμμάρια/ml ή σε 55 μικρογραμμάρια/ml. * Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα-1α που παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (Chinese Hamster Ovary cells) ** Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα-1α που παράγεται σε κύτταρα ανθρώπινου ινοβλαστικού κυττάρου (Human Diploid Cell Fibroblast cells). Δείτε τις παραγράφους 5.1 και 6.3 για πρόσθετες πληροφορίες. Για βήματα ελέγχου κατά τη διάρκεια παρασκευής, δείτε παραγράφους 6.2 και 6.6. Τα βοηθητικά μέσα αναφέρονται στη παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Rebif 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Διαυγές και άχρωμο διάλυμα, pH περίπου 3,0 και 0,9 mOsm/kg. Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Διαυγές και άχρωμο διάλυμα, pH περίπου 3,0 και 0,9 mOsm/kg. Rebif 22 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο. Διαυγές και άχρωμο διάλυμα, pH περίπου 3,0 και 0,9 mOsm/kg. Rebif 44 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο. Διαυγές και άχρωμο διάλυμα, pH περίπου 3,0 και 0,9 mOsm/kg. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Rebif καθίσταται για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζουσα μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΠΣ) οι οποίοι μετά τη πρώτη κλινική εμφάνιση πληρούν τα κριτήρια Schwartz-Cohen (δείτε παραγράφους 5.1 και 5.2). Η κλινικά σοβαρή πρώτη εμφάνιση ορίζεται ως μία μόνη κλινική εμφάνιση η οποία θεωρείται ότι οφείλεται σε μία μόνη βλάβη (δείτε παραγράφους 5.1 και 5.2). Η κλινικά σοβαρή πρώτη εμφάνιση μπορεί βάσει ιστορικού ασθένειας, αντικειμενικής εξέτασης και/ή κλινικών ευρημάτων, αλλά και μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου (ΜΤΕ) θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τον κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά καθορισμένης πολλαπλής σκλήρυνσης. Η κλινικά καθορισμένη πολλαπλή σκλήρυνση (ΚΚΠΣ) θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει μία μεταγενέστερη φάση της νόσου. Η ύπαρξη πολλαπλών κλινικών εμφανίσεων σε μία μακρά χρονική περίοδο θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά καθορισμένης πολλαπλής σκλήρυνσης. Η ύπαρξη πολλαπλών κλινικών εμφανίσεων σε μία μακρά χρονική περίοδο θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά καθορισμένης πολλαπλής σκλήρυνσης. Ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη PRISMS (δείτε παραγράφους 5.1) υποδεικνύει ότι η ύπαρξη ανιχνεύσιμης ΜΤΕ μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά καθορισμένης πολλαπλής σκλήρυνσης. Η ύπαρξη ανιχνεύσιμης ανάλυσης με μαγνητικό συντονισμό (ΜΣΑ) μπορεί επίσης

Αλλάζοντας το σήμερα, προστατεύουμε το αύριο.

Τριπλό όφελος

- Αποτελεσματικότητα[1,2]
- Προστασία[1,2]
- Ελευθερία[1,2]

PRIX GALIEN GREECE

Ι^ο ΒΡΑΒΕΙΟ

ΚΑΛΥΤΕΡΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GILENYA® (fingolimod) 0.5mg

MS treatment transformed

NOVARTIS

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

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
12ο χλμ. Θεσσαλονίκης-Ν. Μουδανιών
57 001 Θέρμη
Τηλ.: 2231 0 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 2828 812

ΓΙΑ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑΤΡΕΞΤΕ ΣΤΙΣ ΕΠΟΜΕΝΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ: 1. Kappos L. et al, NEJM, 2010 2. Cohen J.A. et al, NEJM, 2010

GILENYA® (fingolimod) asma

MS treatment transformed

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγολιμόδης (ως υδροχλωρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Σκληρό καψάκιο Καψάκιο των 16 mm με ανοικτό κίτρινο αδιαφανές κέλυφος και λευκό αδιαφανές σώμα· αποτύπωση με μαύρο μελάνι, «FTY0.5 mg» στο κέλυφος και δύο ακτινοειδείς λωρίδες αποτυπωμένες στο σώμα με κίτρινο μελάνι. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Gilenya ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) για τις ακόλουθες ομάδες ενηλίκων ασθενών: • Ασθενείς με υψηλής ενεργότητας νόσο παρά τη θεραπεία με μια βήτα-ιντερφερόνη. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να προσδιοριστούν ως εκείνοι που δεν ανταποκρίθηκαν σε έναν πλήρη και επαρκή κύκλο (συνήθως τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας) βήτα-ιντερφερόνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να είχαν τουλάχιστον 1 υποτροπή εντός του προηγούμενου έτους ενώ ήταν υπό θεραπεία και οι οποίοι παρουσιάζουν τουλάχιστον 9 υπέρυκνες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή τουλάχιστον 1 Gd προσλαμβάνουσα βλάβη. Ένας «μη ανταποκρινόμενος ασθενής» μπορεί επίσης να προσδιοριστεί ως ασθενής με σταθερή ή αυξημένη συχνότητα υποτροπών ή με συνεχιζόμενες σοβαρές υποτροπές, σε σύγκριση με το προηγούμενο έτος. • Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος και με 1 ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Δοσολογία Η συνιστώμενη δόση του Gilenya είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως. Το Gilenya μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται και κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε περίπτωση διακοπής της για: • 1 ημέρα ή περισσότερες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας. • πάνω από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας. • πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός. Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς μπορούν να μεταβούν άμεσα από ιντερφερόνη βήτα ή οξική γλατιραμέρη σε Gilenya με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν σημεία σχετιζόμενων με τη θεραπεία διαταραχών, π.χ. ουδετεροπενία. Ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένοι* Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2). *Νεφρική δυσλειτουργία* Το Gilenya δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στις πιλοτικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Με βάση κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. *Ηπατική δυσλειτουργία* Το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Αν και δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, εντούτοις απαιτείται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). *Διαβητικοί ασθενείς* Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνονται τακτικοί οφθαλμολογικοί έλεγχοι για να διαγιγνώσκεται το οίδημα της ωχράς κηλίδας. *Παιδιατρικός πληθυσμός* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gilenya σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **4.3 Αντενδείξεις** Γνωστό σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας. Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων που είναι ανοσοκατεσταλμένοι από προηγηθείσες θεραπείες). Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα, φυματίωση). Γνωστές ενεργές κακοήθειες, εξαιρουμένων των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C). Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Βραδυαρρυθμία Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Μετά την πρώτη δόση, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ξεκινά μέσα σε μία ώρα και είναι πιο έντονη τις πρώτες 6 ώρες. Η αρνητική χρονοτρόπος δράση του Gilenya εμμένει πέραν των 6 ωρών και υποχωρεί σταδιακά τις επόμενες ημέρες της θεραπείας. Με συνέχιση της χορήγησης, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα. Οι ανωμαλίες στην αγωγιμότητα ήταν, κατά κανόνα, παροδικές και ασυμπτωματικές. Συνήθως δεν απαιτούσαν θεραπεία και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες υπό θεραπεία. Εάν χρειασθεί, η επαγόμενη από τη φινγολιμόδη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να υποστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ΗΚΓ και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από την πρώτη δόση του Gilenya και 6 ώρες μετά. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας με μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Συνιστάται παρακολούθηση με συνεχές ΗΚΓ (πραγματικού χρόνου) κατά τη διάρκεια αυτού του 6ώρου. Σε περίπτωση που εμφανισθούν συμπτώματα σχετιζόμενα με τη μετα-δοσολογική βραδυαρρυθμία, πρέπει να ξεκινά κατάλληλος κλινικός χειρισμός και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειασθεί φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της πρώτης δόσης, πρέπει να διασφαλίζεται ολονύκτια παρακολούθηση σε ιατρική μονάδα και η παρακολούθηση της πρώτης δόσης να επαναλαμβάνεται και μετά τη δεύτερη δόση του Gilenya. Εάν ο καρδιακός ρυθμός στις 6 ώρες είναι ο χαμηλότερος από τη χορήγηση της πρώτης δόσης (ένδειξη ότι πιθανόν να μην έχει ακόμη εκδηλωθεί η μέγιστη φαρμακοδυναμική επίδραση στην καρδιά), η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται κατά τουλάχιστον 2 ώρες και μέχρι να αυξηθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός. Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm, ή το ΗΚΓ εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή διάστημα QTc ≥500 msec, πρέπει να διενεργείται παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση), και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση). Λόγω του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του ρυθμού, το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, Mobitz τύπου II ή υψηλότερο, με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή με φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή υποτροπιαζόντων συγκοπτικών επεισοδίων, ή σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT [QTc>470msec (γυναίκες) ή >450msec (άνδρες)]. Επειδή η εμφάνιση σημαντικής βραδυκαρδίας πιθανόν να μη γίνει ανεκτή από ασθενείς με γνωστή ισχαιμική καρδιοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης και της στηθάγχης), αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό καρδιακής ανακοπής, μη ελεγχόμενη υπέρταση ή σοβαρή υπνική άπνοια, το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Gilenya πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Σε περίπτωση που εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της αγωγής ώστε να καθορίζεται ο πιο κατάλληλος τρόπος παρακολούθησης, και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύκτια κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξης Ia και τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία. Εφόσον η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδηγεί σε επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού, το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται ταυτοχρόνως με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Η εμπειρία με το Gilenya είναι περιορισμένη σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται αγωγή με β-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή ιβαμπραδίνη) ή με άλλες δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη). Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας με Gilenya σχετίζεται με επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 Βραδυαρρυθμία), η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δραστικών ουσιών κατά την έναρξη του Gilenya μπορεί να σχετισθεί με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Εξαιτίας της πιθανής συνεργικής δράσης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με Gilenya δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αγωγή με αυτές τις δραστικές ουσίες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Gilenya θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με Gilenya, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικό προϊόν που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό δεν μπορεί να διακοπεί, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή του καρδιολόγου για τον καθορισμό του κατάλληλου τρόπου παρακολούθησης της πρώτης δόσης και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύκτια (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να επανεμφανισθούν κατά την επανέναρξη της θεραπείας με Gilenya ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και το χρόνο από την έναρξη της θεραπείας του Gilenya. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται όπως στην έναρξη της θεραπείας και σε περίπτωση διακοπής της για: • 1 ημέρα ή περισσότερες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας. • πάνω από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας. • πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός. Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα. Διάστημα QT Σε διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT με δόσεις 1,25 ή 2,5 mg φινγολιμόδης σε σταθερή κατάσταση, όταν ήταν ακόμη παρούσα η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση της φινγολιμόδης, η θεραπεία με φινγολιμόδη οδήγησε σε παράταση του QTcI, με το ανώτατο όριο του 90% CI ≤13,0 ms. Δεν υπάρχει συσχέτιση δόσης ή έκθεσης-ανταπόκρισης στη φινγολιμόδη και στην παράταση του QTcI. Δεν υπάρχει σταθερή ένδειξη αυξημένης επίπτωσης σημαντικά παθολογικών τιμών του QTcI, είτε ως απόλυτων τιμών είτε ως μεταβολών από τις αρχικές τιμές, που να συσχετίζονται με τη θεραπεία με φινγολιμόδη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Στις μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην παράταση του διαστήματος QTc, όμως στις κλινικές μελέτες δεν συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT. Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανόν να επιμηκύνουν το διάστημα QTc είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα υποκαλιαιμία ή συγγενή παράταση του QT. Λοιμώξεις Κύρια φαρμακοδυναμική δράση του Gilenya είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% της αρχικής τους τιμής. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη παρακράτηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς του λεμφικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) γενική εξέταση αίματος. Συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδικά γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοίμωξης. Εάν επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x10^9/l, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία έως την επαναφορά, διότι στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φινγολιμόδη διεκόπτετο σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων <0,2x10^9/l. Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιού της ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV), πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού VZV. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya πρέπει να εξετάζεται ο εμβολιασμός των VZV αρνητικών ασθενών, κατόπιν του οποίου η έναρξη της θεραπείας με Gilenya πρέπει να αναβάλλεται για 1 μήνα ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού. Οι επιδράσεις του Gilenya στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με Gilenya πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν στο γιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προσωρινή διακοπή του Gilenya πρέπει να εξετάζεται εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη και πρέπει να μελετάται η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν την επανέναρξη της θεραπείας. Η απομάκρυνση της φινγολιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να διαρκέσει έως και δύο μήνες και επομένως πρέπει να συνεχίζεται η επαγρύπνηση για λοίμωξη καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης έως και 2 μήνες μετά τη διακοπή της φινγολιμόδης. Οίδημα της ωχράς κηλίδας Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς διαταραχές της όρασης έχει αναφερθεί στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγολιμόδη 0,5 mg και παρουσιάστηκε

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών			
	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	• Πνευμονία	• Ερπητικές λοιμώξεις • Βρογχίτιδα • Παραρρινοκολπίτιδα • Γαστρεντερίτιδα • Δερματοφυτικές λοιμώξεις	• Ιογενείς λοιμώξεις γρίπης
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		• Λεμφοπενία • Λευκοπενία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	• Καταθλιπτική διάθεση	• Κατάθλιψη	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		• Ζάλη • Παραισθησία • Ημικρανία	• Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	• Οίδημα της ωχράς κηλίδας*	• Θαμπή όραση • Πόνος του οφθαλμού	
Καρδιακές διαταραχές		• Βραδυκαρδία • Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	
Αγγειακές διαταραχές		• Υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		• Δύσπνοια	• Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			• Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		• Έκζεμα • Αλωπεκία • Κνησμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			• Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		• Εξασθένιση	
Παρακλινικές εξετάσεις	• Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων	• Αυξημένη γ-γλουταμυλική τρανσφεράση (GGT) • Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων • Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας • Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος • Μειωμένο σωματικό βάρος	• Αυξημένη τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT)

* Δεν αναφέρθηκε στη Μελέτη D2301 (FREEDOMS) με Gilenya 0,5 mg. Η κατηγορία συχνότητας βασίζεται στη συχνότητα με Gilenya 0,5 mg (0,5% έναντι 0,2% στην ομάδα της ιντερφερόνης β -1α) στη Μελέτη D2302 (TRANSFORMS).

κυρίως στους πρώτους 3-4 μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική εκτίμηση στους 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν οπτικές διαταραχές οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας. Ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό ραγοειδίτιδας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επανεκτιμώνται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία. Η συνέχιση του Gilenya σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται διακοπή του Gilenya εάν ένας ασθενής αναπτύξει οίδημα ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για το αν η θεραπεία με Gilenya πρέπει να ξαναρχίσει ή όχι μετά την υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη τα ενδεχόμενα οφέλη και κινδύνους για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Ηπατική λειτουργία Σε κλινικές δοκιμές, αυξήσεις 3πλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) των ηπατικών τρανσαμινασών ή μεγαλύτερες παρατηρήθηκαν στο 8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg συγκριτικά με το 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυξήσεις 5πλάσιες του ULN παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν φινγκολιμόδη και στο 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές δοκιμές, η φινγκολιμόδη διεκόπτετο εάν η αύξηση ήταν μεγαλύτερη από 5πλάσια του ULN. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών, γεγονός που υποδηλώνει αιτιολογική συσχέτιση με τη φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα τρανσαμινασών αρού επανήλθαν στις φυσιολογικές τιμές εντός περίπου 2 μηνών μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια (Child-Pugh κατηγορία C) και δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). Εξαιτίας των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με ενεργό ιογενή ηπατίτιδα μέχρι την υποχώρησή της. Πρόσφατες (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις επιπέδων τρανσαμινασών και χολερυθρίνης πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, οι ηπατικές τρανσαμινάσες πρέπει να ελέγχονται κατά τους Μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα. Εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες αυξηθούν άνω του 5πλάσιου του ULN, πρέπει να αρχίσει συχνότερος έλεγχος, ο οποίος θα συμπεριλαμβάνει μετρήσεις χολερυθρίνης αρού και αλκαλικής φωσφατάσης (ALP). Σε επαναληπτική επιβεβαίωση των ηπατικών τρανσαμινασών άνω του 5πλάσιου του ULN, η θεραπεία με Gilenya πρέπει να διακόπτεται και να ξαναρχίζει μόνο με την επαναφορά των ηπατικών τρανσαμινασών στα φυσιολογικά επίπεδα. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ή ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα, πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα και πρέπει να διακόπτεται το Gilenya εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική δυσλειτουργία (για παράδειγμα επίπεδα τρανσαμινασών υψηλότερα από 5πλάσια του ULN και/ή αυξήσεις της χολερυθρίνης του αρού). Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν διαπιστωθεί ή όχι κάποια άλλη αιτία ηπατικής διαταραχής και από το αν τα οφέλη για τον ασθενή από την επανέναρξη της θεραπείας υπερτερούν του κινδύνου επανεμφάνισης ηπατικής δυσλειτουργίας. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν Gilenya, η χορήγηση του Gilenya πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου. Επίδραση στους αιματολογικούς ελέγχους Δεδομένου ότι η φινγκολιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα με την ανακατανομή τους στα δευτερεύοντα όργανα του λεμφικού συστήματος, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κατάστασης υποσυνόλων των λεμφοκυττάρων ενός ασθενούς που λαμβάνει Gilenya. Εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων απαιτούν μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων. Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση Στις προεγκριτικές κλινικές δοκιμές αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση και συνιστάται ειδική φροντίδα εάν χορηγείται Gilenya σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Σε κλινικές δοκιμές στη σκλήρυνση κατά πλάκας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg παρουσίασαν μέση αύξηση της συστολικής πίεσης κατά περίπου 3 mmHg και της διαστολικής πίεσης κατά περίπου 1 mmHg, η οποία παρατηρήθηκε πρώτη φορά 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και επέμενε με τη συνέχιση της θεραπείας. Στη διετή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 6,1% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,8% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gilenya. Επιδράσεις στο αναπνευστικό Ελάσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV_1) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με Gilenya ξεκινώντας τον Μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.8). Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά Κατά τη μετάβαση των ασθενών από ιντερφερόνη ή οξική γλατιραμέρη σε Gilenya, δεν είναι απαραίτητη περίοδος έκπλυσης, με την προϋπόθεση ότι τυχόν ανοσολογικές επιδράσεις (π.χ. κυτταροπενία) τέτοιων θεραπειών έχουν υποχωρήσει. Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, μπορεί να υπάρξει ταυτόχρονη έκθεση και ως εκ τούτου ταυτόχρονες ανοσολογικές δράσεις, για διάστημα έως και 2-3 μηνών μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης, εάν το Gilenya ξεκινήσει αμέσως. Συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη μετάβαση των ασθενών από ναταλιζουμάμπη σε Gilenya. Κατά τη μετάβαση από άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά σκευάσματα, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η διάρκεια και ο τρόπος δράσης αυτών των δραστικών ουσιών όταν ξεκινά η χορήγηση του Gilenya ώστε να αποφεύγονται συνεργιστικές ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις. Διακοπή της θεραπείας Εάν ληφθεί απόφαση διακοπής της θεραπείας με Gilenya, χρειάζεται διάστημα έκπλυσης 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία, με βάση το χρόνο ημίσειας ζωής, για την κάθαρση της φινγκολιμόδης από την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2). Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, επανέρχεται σταδιακά στο φυσιολογικό εύρος μέσα σε 1-2 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1). Η έναρξη άλλων θεραπειών κατά τη διάρκεια αυτού του μεσοδιαστήματος

θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του Gilenya μπορεί να οδηγήσει σε συνεργιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και ως εκ τούτου συνιστάται προσοχή. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Αντινεοπλασματικές, ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες Αντινεοπλασματικές, ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες δεν πρέπει να συγχορηγούνται λόγω του κινδύνου συνεργιστικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Συνιστάται επίσης προσοχή κατά τη μετάβαση σε Gilenya ασθενών που έχουν λάβει θεραπείες μακράς δράσεως με επιδράσεις στο ανοσοποιητικό, όπως η ναταλιζουμάμπη ή μιτοξανδρόνη (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας η ταυτόχρονη θεραπεία των υποτροπών με βραχεία χορήγηση κορτικοστεροειδών δε συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων. Εμβολιασμός Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη θεραπεία με Gilenya, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχει κίνδυνο λοιμώξεων και πρέπει συνεπώς να αποφεύγεται. Δροστικές ουσίες που προκαλούν βραδυκαρδία Η φινγκολιμόδη έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ατενολόλη και διλτιαζέμη. Όταν η φινγκολιμόδη συγχορηγήθηκε με ατενολόλη σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε πρόσθετη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15% στην έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, μια επίδραση που δεν παρατηρείται με την διλτιαζέμη. Η θεραπεία με Gilenya δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς, ή άλλες δροστικές ουσίες οι οποίες δυνατόν να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό, όπως ανταρρυθμικά τάξεως Ia και III, αναστολείς διαύλων ασβεστίου (όπως ιβαμπραδίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη), διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη, λόγω των πιθανών συνεργικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας αυτών των ασθενών με Gilenya, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικά προϊόντα που δεν μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας, και συνιστάται τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση σε περίπτωση που δεν μπορεί να διακοπεί η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων δροστικών ουσιών στη φινγκολιμόδη Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP4F2. Άλλα ένζυμα όπως το CYP3A4 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μεταβολισμό της. Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με κετοκοναζόλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,7 φορές της έκθεσης στη φινγκολιμόδη και στη φωσφορική φινγκολιμόδη (AUC). Συνιστάται προσοχή με τις δροστικές ουσίες που δυνατόν να αναστέλλουν το CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αζόλες αντιμυκητιασικά, κάποιες μακρολίδες όπως η κλαριθρομυκίνη ή η τελιθρομυκίνη). Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της φινγκολιμόδης σε άλλες δροστικές ουσίες Η φινγκολιμόδη είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με δροστικές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από τα ένζυμα του CYP450 ή από υποστρώματα των κύριων πρωτεϊνών μεταφοράς. Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με κυκλοσπορίνη δεν επέφερε οποιοδήποτε μεταβολή στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη ή στην έκθεση στη φινγκολιμόδη. Επομένως, η φινγκολιμόδη δεν αναμένεται να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4. Ισχυροί αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη διάθεση της φινγκολιμόδης. Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) δεν επέφερε καμία μεταβολή στην έκθεση στα από του στόματος αντισυλληπτικά. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φινγκολιμόδης στην έκθεση σε αυτά. Δεν είναι γνωστό αν η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP450 μπορεί να μειώσει την έκθεση στη φινγκολιμόδη ή στη φωσφορική φινγκολιμόδη. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με Gilenya. Δεδομένου ότι χρειάζονται περίπου δύο μήνες για να αποβληθεί η φινγκολιμόδη από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4), ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο μπορεί να παραμείνει και η αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Εγκυμοσύνη Πριν την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης. Ενόσω βρίσκονται υπό θεραπεία, οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες και συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ενώ υποβάλλεται σε αγωγή με Gilenya, συνιστάται διακοπή του Gilenya. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα συμπεριλαμβανομένης της απώλειας του εμβρύου και ανωμαλιών οργάνων, κυρίως μονήρη αρτηριακό κορμό και έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, ο υποδοχέας που επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη (υποδοχέας της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης) είναι γνωστό ότι συμμετέχει στον αγγειακό σχηματισμό κατά την εμβρυογένεση. Είναι πολύ περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φινγκολιμόδης σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της φινγκολιμόδης στον τοκετό. Θηλασμός Η φινγκολιμόδη αποβάλλεται κατά το θηλασμό στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων σε συγκεντρώσεις 2-3 φορές υψηλότερες από εκείνες που μετρήθηκαν στο μητρικό πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της φινγκολιμόδης στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν Gilenya, δεν πρέπει να θηλάζουν. Γονιμότητα Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειωμένης γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Το Gilenya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εντούτοις, κατά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya ενδέχεται να εμφανισθεί περιστασιακά ζάλη ή υπνηλία. Κατά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για διάστημα 6 ωρών (βλ. παράγραφο 4.4, Βραδυαρρυθμία). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Συνολικά 1.703 ασθενείς σε Gilenya (0,5 ή 1,25 mg) αποτέλεσαν τον πληθυσμό ασφάλειας στις δύο μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 5.1). Η μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2-ετής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 854 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη (εικονικό φάρμακο: 418). Σε αυτή τη μελέτη, οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με Gilenya 0,5 mg ήταν λοιμώξεις, οίδημα της ωχράς κηλίδας και παροδικός καλποκοιλιακός αποκλεισμός κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα ≥10%) με Gilenya 0,5 mg ήταν κεφαλαλγία, γρίπη, διάρροια, οσφυαλγία, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και βήχας. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με το Gilenya 0,5 mg που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας, ήταν αυξήσεις στις τρανσαμινάσες ορού (3,8%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στη Μελέτη D2302 (TRANSFORMS), μια 1-ετή μελέτη σε 849 ασθενείς που έλαβαν φινγκολιμόδη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η ιντερφερόνη β-1a ως συγκριτικό φάρμακο, ήταν γενικώς παρόμοιες με τις Μελέτες D2301, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στη διάρκεια

Πίνακας 1: Μελέτη D2301 (FREEDOMS): Κύρια αποτελέσματα		
	Φινγκολιμόδη 0.5mg	Εικονικό φάρμακο
Κλινικό καταλληκτικό σημείο		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταλληκτικό σημείο)	0.18**	0.40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	70%**	46%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο εξέλιξη της αναπηρίας†	17%	24%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0.70 (0.52, 0.96)*	
Καταλληκτικό σημείο MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0.0 (2.5)**	5.0 (9.8)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός ενισχυμένων με Gd εστιών τον Μήνα 24	0.0 (0.2)**	0.0 (1.1)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	-0.7 (-0.8)**	-1.0 (-1.3)

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

των μελετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με Gilenya 0,5 mg στις Μελέτες D2301 (FREEDOMS) και D2302 (TRANSFORMS) παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν με χρήση της παρακάτω συνθήκης: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών *Λοιμώξεις* Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η συνολική συχνότητα λοιμώξεων (72%) και σοβαρών λοιμώξεων (2%) στη δόση των 0,5 mg ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, κυρίως βρογχίτιδα και, σε μικρότερο βαθμό, πνευμονία ήταν συχνότερες σε ασθενείς που έλαβαν Gilenya. Δύο θανατηφόρα περιστατικά εγκεφαλίτιδας λοίμωξης παρουσιάστηκαν στην υψηλότερη δόση των 1,25 mg: Ένα περιστατικό εγκεφαλίτιδας από απλό έρπητα σε ασθενή στον οποίο η έναρξη της θεραπείας με ακυκλοβίρη καθυστέρησε κατά μία εβδομάδα και ένα περιστατικό ηρωτοσποθούς γενικευμένης λοίμωξης ανεμοβλογιά-ζωστήρα σε ασθενή χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ανεμοβλογιά ο οποίος ταυτόχρονα ελάμβανε θεραπεία με υψηλές δόσεις στεροειδών για την αντιμετώπιση υποτροπής της σκλήρυνσης κατά πλάκας. *Οίδημα της ωχράς κηλίδας* Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάστηκε οίδημα της ωχράς κηλίδας στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 0,5 mg και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν την υψηλότερη δόση των 1,25 mg.

Πίνακας 2: Μελέτη D2302 (TRANSFORMS): Κύρια αποτελέσματα		
	Φινγκολιμόδη 0.5mg	Ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg
Κλινικό καταλληκτικό σημείο		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταλληκτικό σημείο)	0.16**	0.33
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 12 μήνες	83%**	71%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο εξέλιξη της αναπηρίας†	6%	8%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0.71 (0.42, 1.21)	
Καταλληκτικό σημείο MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων T2 εστιών εντός 12 μηνών	0.0 (1.7)*	1.0 (2.6)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd στους 12 μήνες	0.0 (0.2)**	0.0 (0.5)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 12 μήνες	-0.2 (-0.3)**	-0.4 (-0.5)

† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση κατά 1 μονάδα της EDSS η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα.
* p<0.01,** p<0.001, συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1a
Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταλληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας.
Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.

Η πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 3-4 μήνες της θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν θαμπή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώσθηκαν σε συνήθη οφθαλμολογική εξέταση. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας γενικώς βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή του Gilenya. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από επανέκθεση δεν έχει αξιολογηθεί. Η συχνότητα του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αυξάνεται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και ιστορικό ραγοειδίτιδας (17% με ιστορικό ραγοειδίτιδας έναντι 0,6% χωρίς ιστορικό

ραγοειδίτιδας). Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη, μία νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες μεταμόσχευσης νεφρού, στις οποίες συμπεριελήφθησαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η θεραπεία με φινγκολιμόδη 2,5 mg και 5 mg οδήγησε σε 2πλάσια αύξηση της συχνότητας του οιδήματος της ωχράς κηλίδας. *Βραδυαρρυθμία* Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με καθυστερήσεις της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού διαπιστώθηκε εντός 6 ωρών μετά την έναρξη της θεραπείας, με μειώσεις του μέσου καρδιακού ρυθμού κατά 12-13 παλμούς το λεπτό για το Gilenya 0,5 mg. Καρδιακός ρυθμός κάτω των 40 παλμών το λεπτό παρατηρήθηκε σπάνια σε ασθενείς με Gilenya 0,5 mg. Ο καρδιακός ρυθμός επανήλθε στην αρχική τιμή μέσα σε 1 μήνα συνεχιζόμενης θεραπείας. Η βραδυκαρδία ήταν γενικώς ασυμπτωματική αλλά ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης ζάλης, κόπωσης ή/και αισθήματος παλμών, τα οποία απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, διαπιστώθηκε πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (παράταση του μεσοδιαστήματος PR όπως απεικονίζεται στο ΗΚΓ) μετά την έναρξη της θεραπείας στο 4,7% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg, στο 2,8% των ασθενών σε ενδομυϊκή ιντερφερόνη β-1α και στο 1,5% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός διαπιστώθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 0,5% των ασθενών σε Gilenya 0,5 mg. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές παροδικού, πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδοχή κατά τη διάρκεια της εξόωρης περιόδου παρακολούθησης υπό Gilenya. Οι ασθενείς ανέρρωσαν αυτόματα. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας που παρατηρήθηκαν τόσο στο πλαίσιο κλινικών μελετών όσο και μετά την κυκλοφορία ήταν κατά κανόνα παροδικές, ασυμπτωματικές και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Παρότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση, ένας ασθενής σε Gilenya 0,5 mg έλαβε ισοπρεναλίνη για ασυμπτωματικό δεύτερου βαθμού Mobitz I κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μεμονωμένα συμβάντα όψιμης έναρξης, συμπεριλαμβανομένης παροδικής ασυστολίας και ανεξήγητου θανάτου, παρατηρήθηκαν εντός 24 ωρών από την πρώτη δόση. Οι περιπτώσεις αυτές περιπλέκονταν από συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και/ή προϋπάρχουσα νόσο. Η συσχέτιση τέτοιων συμβάντων με το Gilenya δεν είναι βέβαιη. *Αρτηριακή πίεση* Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας το Gilenya 0,5 mg συσχετίστηκε με μια μέση αύξηση περίπου 3 mmHg της συστολικής πίεσης και περίπου 1 mmHg της διαστολικής πίεσης η οποία εκδηλώθηκε περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτή η αύξηση επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Υπέρταση αναφέρθηκε στο 6,1% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,8% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπέρτασης μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας και την πρώτη ημέρα της θεραπείας οι οποίες πιθανόν να απαιτούσαν θεραπεία με αντιυπερτασικούς παράγοντες ή διακοπή του Gilenya (βλ. επίσης παράγραφο 4.4. Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση). *Ηπατικές τρανσαμινάσες* Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας το 8% και το 2% των ασθενών που έλαβαν Gilenya 0,5 mg παρουσίασαν ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών ορού ≥3x ULN (ανώτατο φυσιολογικό όριο) και ≥5x ULN, αντίστοιχα. Υποτροπή των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών παρουσιάστηκε κατά την επανέναρξη της αγωγής σε ορισμένους ασθενείς, γεγονός που υποστηρίζει τη συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα των τρανσαμινασών του ορού επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 2 μήνες από τη διακοπή του Gilenya. Σε μικρό αριθμό ασθενών (N=10 με 1,25 mg, N=2 με 0,5 mg) που παρουσίασαν αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών >5x ULN και που συνέχισαν τη θεραπεία με Gilenya, οι αυξήσεις επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 5 μήνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Ηπατική λειτουργία). *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* Σε κλινικές μελέτες, σπάνια συμβάματα από το νευρικό σύστημα παρουσιάστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg ή 5,0 mg), τα οποία περιελάμβαναν ισχαιμικά και αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας και άτυπες νευρολογικές διαταραχές, όπως εκδηλώσεις προσομοιάζουσες σε οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM). Σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας έχουν επίσης αναφερθεί σε δόσεις 0,5 mg τόσο στα πλαίσια των κλινικών μελετών όσο και μετά την εμπορική κυκλοφορία. *Αγγειακές διαταραχές* Σπάνιες περιπτώσεις περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου εμφανίσθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg). *Αναπνευστικό σύστημα* Ήσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV_1) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με Gilenya ξεκινώντας τον Μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Τον Μήνα 24, η μείωση του ποσοστού του προβλεπόμενου FEV_1 από την αρχική τιμή ήταν 3,1% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 2,0% για το εικονικό φάρμακο, μια διαφορά που εξαλείφθηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας. Για την DLCO οι μειώσεις τον Μήνα 24 ήταν 3,8% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 2,7% για το εικονικό φάρμακο. *Λεμφώματα* Τρεις περιπτώσεις λεμφώματος, συμπεριλαμβανομένου ενός περιστατικού με θανατηφόρο έκβαση με Epstein-Barr (EBV) θετικό λέμφωμα από Β-κύτταρα, έχουν αναφερθεί σε πληθυσμό άνω των 4.000 ασθενών (περίπου 10.000 έτη ασθενών) που εκτέθηκαν στη φινγκολιμόδη κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος στη σκλήρυνση κατά πλάκας στη συνιστώμενη δόση των 0,5 mg ή υψηλότερη. Αυτή η επίπτωση των 3 ανά 10.000 έτη ασθενών (95% CI: 0,6-8,8 ανά 10.000 έτη ασθενών) είναι συγκρίσιμη με την επίπτωση των 1,9 ανά 10.000 έτη ασθενών στο γενικό πληθυσμό. **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις έως και 80πλάσιες της συνιστώμενης δόσης (0,5 mg) ήταν καλά ανεκτές σε υγιείς εθελοντές. Στα 40 mg, 5 από τα 6 άτομα ανέφεραν ήπιο αίσθημα σύσφιγξης του θώρακα ή δυσφορία που ήταν κλινικά συμβατό με μικρή αντιδραστικότητα των αεραγωγών. Η φινγκολιμόδη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία κατά την έναρξη της θεραπείας. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού συνήθως αρχίζει μέσα σε μια ώρα από την πρώτη δόση, και είναι πιο έντονη τις πρώτες 6 ώρες. Η ορνιτική χρονοτρόπος δράση του Gilenya εμμένει πέραν των 6 ωρών και υποχωρεί σταδιακά τις επόμενες ημέρες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 για λεπτομέρειες). Έχουν υπάρξει αναφορές βραδείας κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, με μεμονωμένες αναφορές παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν η υπερδοσολογία αφορά την πρώτη έκθεση στο Gilenya, είναι σημαντικό να παρακολουθηθούν οι ασθενείς με συνεχές (πραγματικού χρόνου) ΗΚΓ και μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα, τουλάχιστον κατά τις πρώτες 6 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm ή το ΗΚΓ στις 6 ώρες μετά την πρώτη δόση εμφανίζει κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή εμφανίζει διάστημα QTc ≥500 msec, η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύκτας και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιοδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης και της ολονύκτιας παρακολούθησης. Ούτε η αιμοδιύλιση ούτε η πλασμαφαίρεση οδηγούν σε απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανασοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA27 Μηχανισμός δράσης Η φινγκολιμόδη είναι τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης. Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται από την κινάση της σφιγγοσίνης στο δραστικό μεταβολίτη φωσφορική φινγκολιμόδη. Η φωσφορική φινγκολιμόδη προσδένεται σε μικρές νανογραμμομοριακές συγκεντρώσεις στον υποδοχέα 1 της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P) που βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να συνδεθεί στον S1P υποδοχέα 1 που βρίσκεται στα νευρικά κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής των υποδοχέων S1P στα λεμφοκύτταρα, η φωσφορική φινγκολιμόδη αναστέλλει την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφαδένες, προκαλώντας ανακατανομή μάλλον, παρά μείωση, των λεμφοκυττάρων. Αυτή η ανακατανομή μειώνει τη διήθηση παθογόνων λεμφοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου θα συμμετείχαν στη φλεγμονή και στη βλάβη του νευρικού ιστού. Μελέτες σε ζώα και πειράματα δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη μπορεί ακόμη να δρα μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς S1P στα νευρικά κύτταρα. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις Μέσα σε 4-6 ώρες από την πρώτη δόση της φινγκολιμόδης 0,5 mg, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώνεται σε περίπου 75% της αρχικής τους τιμής στο περιφερικό αίμα. Με συνεχή καθημερινή χορήγηση, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνεχίζει να μειώνεται για διάστημα δύο εβδομάδων, προσεγγίζοντας έναν ελάχιστο αριθμό περίπου 500 κύτταρων/μικρόλιτρο ή περίπου το 30% της αρχικής τους τιμής. Το δεκαοκτώ τοις εκατό των ασθενών εμφάνισε ελάχιστο αριθμό κάτω από 200 κύτταρα/μικρόλιτρο τουλάχιστον μία φορά. Οι καμπλοί αριθμοί λεμφοκυττάρων διατηρούνται με συνεχιζόμενη καθημερινή αγωγή. Η πλειονότητα των Τ και Β λεμφοκυττάρων κυκλοφορούν φυσιολογικά μέσω των οργάνων του λεμφικού συστήματος και είναι τα κύτταρα που κυρίως επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Περίπου το 15-20% των Τ λεμφοκυττάρων ανήκουν στον φαινότυπο των Δροστικών Κυττάρων Μνήμης και είναι κύτταρα σημαντικά για την περιφερική ανοσοεπιτήρηση. Δεδομένου ότι αυτό το υποσύνολο λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, δεν κυκλοφορεί στα όργανα του λεμφικού συστήματος, δεν επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη. Η αύξηση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων γίνεται εμφανής μέσα σε ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με φινγκολιμόδη και, κατά κανόνα, επιτυγχάνονται φυσιολογικοί αριθμοί μέσα σε έναν έως δύο μήνες. Η χρόνια χορήγηση φινγκολιμόδης οδηγεί σε ήπια μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων σε περίπου 80% της αρχικής τους τιμής. Τα μονοκύτταρα δεν επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Η φινγκολιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και επιβρύδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται εντός 6 ωρών μετά τη δόση, με το 70% της ορνιτικής χρονοτρόπου δράσης να εμφανίζεται την πρώτη ημέρα. Με συνεχή χορήγηση, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού που επάγει η φινγκολιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Η εισπνεόμενη σαλμετερόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασκεί μέτρια θετική χρονοτρόπο δράση. Με την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη υπάρχει αύξηση των πρόωρων κολπικών συστολών, αλλά δεν υπάρχει αυξημένο ποσοστό κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού ή κοιλιακών αρρυθμιών ή έκτακτων κοιλιακών συστολών. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη δε συσχετίζεται με μείωση της καρδιακής παροχής. Η αντανάκριση της καρδιάς στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ημερήσιας διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού και της ανταπόκρισης σε άσκηση, δεν επηρεάζονται από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη με εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις 0,5 και 1,25 mg για δύο εβδομάδες δεν συσχετίζεται με ανιχνεύσιμη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών όπως αυτή υπολογίζεται με τον FEV_1 και την συχνότητα μέγιστης εκπνεόμενης ροής (FEF) 25-75. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις φινγκολιμόδης ≥5 mg (10πλάσια της συνιστώμενης δόσης) συσχετίζονται με δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Θεραπεία με φινγκολιμόδη με πολλαπλές δόσεις 0,5, 1,25 ή 5 mg δε συσχετίζεται με διαταραχή της οξυγόνωσης ή του αποκορεσμού οξυγόνου με άσκηση ή με αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε μεθαχολίνη. Άτομα υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσιάζουν φυσιολογική βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση σε εισπνεόμενους β-αγωνιστές. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια Η αποτελεσματικότητα του Gilenya έχει καταδειχθεί σε δύο μελέτες που αξιολόγησαν άπαξ ημερησίως δόσεις της φινγκολιμόδης 0,5 mg και 1,25 mg σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS). Και στις δύο μελέτες περιελήφθησαν ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ≥2 υποτροπές τα 2 προηγούμενα έτη ή ≥1 υποτροπή το προηγούμενο έτος. Η Βαθμολογία στην Κλίμακα Εκτεταμένης Αναπηρίας (EDSS) κυμαινόταν από 0 έως 5,5. Η Μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2-ετής τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III σε 1.272 ασθενείς (n=425 σε 0,5 mg, 429 σε 1,25 mg, 418 σε εικονικό φάρμακο). Οι διάμεσες τιμές για τα χαρακτηριστικά στην έναρξη ήταν: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,7 έτη, και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη δόση των 0,5 mg και 1,25 mg σε οποιοδήποτε καταλληκτικό σημείο. Η μελέτη D2302 (TRANSFORMS) ήταν μια 1-ετής τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δροστικό φάρμακο (ιντερφερόνη β-1a) μελέτη Φάσης III σε 1.280 ασθενείς (n=429 σε 0,5 mg, 420 σε 1,25 mg, 431 σε ιντερφερόνη β1α-1a, 30 μg με ενδομυϊκή ένεση μία φορά την εβδομάδα). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 36 έτη, διάρκεια νόσου 5,9 έτη και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δόσεις των 0,5 mg και 1,25 mg στα καταλληκτικά σημεία της μελέτης. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των Μελετών D2301 και D2302 έδειξαν σταθερή και στατιστικά σημαντική μείωση της ετήσιας συχνότητας υποτροπών σε σχέση με το συγκριτικό φάρμακο σε υποομάδες που ορίστηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, την προηγούμενη θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκας, τη δραστηριότητα της νόσου ή τα επίπεδα αναπηρίας στην έναρξη της μελέτης. Περαιτέρω αναλύσεις των δεδομένων των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν σταθερά θεραπευτικά αποτελέσματα στις υποομάδες ασθενών με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Gilenya σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη σκλήρυνση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Δεδομένα φαρμακοκινητικής αποκτήθηκαν από υγιείς εθελοντές, από ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και από ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ο φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης υπεύθυνος για την αποτελεσματικότητα είναι η φωσφορική φινγκολιμόδη. Απορρόφηση Η απορρόφηση της φινγκολιμόδης είναι βραδεία (t_{max} 12-16 ώρες) και

εκτεταμένη (≥85%). Η φαινόμενη απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι 93% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 79-111%). Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο αίμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 μήνες μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 10 φορές υψηλότερα σε σχέση με την αρχική δόση. Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει τη C_{max} ή την έκθεση (AUC) στη φινγκολιμόδη. Η C_{max} της φωσφορικής φινγκολιμόδης παρουσίασε μικρή αύξηση κατά 34% αλλά η έκθεση (AUC) παρέμεινε αμετάβλητη. Επομένως, το Gilenya μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2). Κατανομή Η φινγκολιμόδη κατανέμεται σε μεγάλο βαθμό στα ερυθρά αιμοσφαίρια, με το κλάσμα στα αιμοσφαίρια να είναι 86%. Η φωσφορική φινγκολιμόδη παρουσιάζει μικρότερη πρόσληψη από τα αιμοσφαίρια της τάξης του <17%. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες (>99%). Η φινγκολιμόδη κατανέμεται εκτεταμένα σε σωματικούς ιστούς με όγκο κατανομής περίπου 1.200±260 λίτρα. Βιομετασχηματισμός Η φινγκολιμόδη μετασχηματίζεται στον άνθρωπο με αναστρέψιμη στερεοεκλεκτική φωσφορυλίωση στο φαρμακολογικά δραστικό (S)-εναντιομερές της φωσφορικής φινγκολιμόδης. Η φινγκολιμόδη αποβάλλεται με οξειδωτικό βιομετασχηματισμό κυρίως μέσω του ισοενζύμου του κυτοχρώματος P450 4F2 και επακόλουθη αποδόμηση ομοιάζουσα με εκείνη των λιπαρών οξέων σε αδρανείς μεταβολίτες και σχηματισμό φαρμακολογικά αδρανών μη πολικών κεραμιδικών αναλόγων της φινγκολιμόδης. Το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της φινγκολιμόδης έχει εν μέρει ταυτοποιηθεί και πιθανόν να είναι είτε το CYP4F2 είτε το CYP3A4. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση [^{14}C] φινγκολιμόδης, τα μείζονα σχετιζόμενα με τη φινγκολιμόδη συστατικά στο αίμα, όπως συνάγεται από τη συμβολή τους στην AUC έως 34 ημέρες μετά τη δόση των ολικών ραδιοσημασμένων συστατικών, είναι η ίδια η φινγκολιμόδη (23%), η φωσφορική φινγκολιμόδη (10%) και αδρανείς μεταβολίτες (μεταβολίτης M3 καρβοξυλικού οξέος (8%), κεραμιδικός μεταβολίτης M29 (9%) και κεραμιδικός μεταβολίτης M30 (7%)). Αποβολή Η κάθαρση της φινγκολιμόδης στο αίμα είναι 6,3±2,3 l/h και ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) είναι 6-9 ημέρες. Τα επίπεδα φινγκολιμόδης και φωσφορικής φινγκολιμόδης στο αίμα μειώνονται παράλληλα στην τελική φάση, γεγονός που οδηγεί σε παρόμοιους χρόνους ημίσειας ζωής και για τις δύο. Μετά από χορήγηση από του στόματος, περίπου το 81% της δόσης αποβάλλεται βραδέως στα ούρα ως αδρανείς μεταβολίτες. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη δεν αποβάλλονται αναλλοίωτες στα ούρα, αλλά τα μείζονα συστατικά βρίσκονται στα κόπρανα, σε ποσότητες που αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο από 2,5% της δόσης η καθεμιά. Μετά από 34 ημέρες, η ανάκτηση της χορηγούμενης δόσης είναι 89%. Γραμμικότητα Οι συγκεντρώσεις της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης αυξάνονται με εμφανώς ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις 0,5 mg ή 1,25 mg. Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών Η φαρμακοκινητική της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν διαφέρουν σε άνδρες και γυναίκες, σε ασθενείς διαφορετικής εθνοτικής προέλευσης, ή σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε άτομα με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A, B, και C), δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη C_{max} της φινγκολιμόδης, όμως η έκθεση στη φινγκολιμόδη (AUC) αυξήθηκε αντίστοιχα κατά 12%, 44%, και 103%. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C), η C_{max} της φωσφορικής φινγκολιμόδης μειώθηκε κατά 22% και η AUC δεν μεταβλήθηκε ουσιαστικά. Η φαρμακοκινητική της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της φινγκολιμόδης παραμένει αμετάβλητος σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, όμως παρατείνεται κατά περίπου 50% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η φινγκολιμόδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 4.3). Η φινγκολιμόδη πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία και οι πληροφορίες για τη φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένες. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.2). Παιδιατρικός πληθυσμός Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μια μελέτη μεταμόσχευσης νεφρού στην οποία συμπεριελήφθησαν 7 παιδιά ηλικίας άνω των 11 ετών (μελέτη FTY720A0115). Η σύγκριση αυτών των δεδομένων με εκείνα υγιών εντήλικων εθελοντών είναι περιορισμένης σημασίας και δεν μπορούν να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα σχετικά με τις ιδιότητες της φαρμακοκινητικής της φινγκολιμόδης σε παιδιά. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας της φινγκολιμόδης εκτιμήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το λεμφικό σύστημα (λεμφοπενία και λεμφική ατροφία), οι πνεύμονες (αυξημένο βάρος, υπερτροφία λείων μυών στην βρογχοκυψελιδική συμβολή) και η καρδιά (αρνητική χρονοτρόπος επίδραση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, περιαγγειακές μεταβολές και εκφυλισμός του μυοκαρδίου) σε αρκετά είδη, τα αιμοφόρα αγγεία (αγγειοπάθεια) σε αρουραίους μόνο σε δόσεις 0,15 mg/kg και υψηλότερες, σε 2-ετή μελέτη, δόσεις που αντιπροσωπεύουν περίπου 4πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία καρκινογένεσης σε 2-ετή μελέτη σε αρουραίους σε από του στόματος δόσεις φινγκολιμόδης έως τη μέγιστη ανεκτή δόση των 2,5 mg/kg, η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 5πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) στη δόση των 0,5 mg. Ωστόσο, σε μια 2-ετή μελέτη σε ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος σε δόσεις 0,25 mg/kg και άνω που αντιπροσωπεύουν κατά προσέγγιση 6πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Η φινγκολιμόδη δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνος ούτε προκάλεσε κατάτμηση χρωμοσωμάτων σε μελέτες σε ζώα. Η φινγκολιμόδη δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό/την κινητικότητα του σπέρματος ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε (10 mg/kg), η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 15πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Η φινγκολιμόδη ήταν τερατογόνος στον αρουραίο όταν χορηγήθηκε σε δόσεις 0,1 mg/kg ή υψηλότερες. Στις συχνότερες εμβρυϊκές σπλαγχνικές δυσμορφίες συμπεριλαμβάνονταν ο μονήρης αρτηριακός κορμός και το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η τερατογόνος δράση σε κουνέλια δεν κατέστη δυνατόν να αξιολογηθεί πλήρως, όμως παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυϊκή θνητότητα με δόσεις 1,5 mg/kg και υψηλότερες, και μείωση των βιωσίμων εμβρύων καθώς επίσης και καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύων με 5 mg/kg. Σε αρουραίους, η επιβίωση νεογνών γενιάς F1 μειώθηκε στην πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό με δόσεις που δεν προκαλούσαν μητρική τοξικότητα. Ωστόσο, τα σωματικά βάρη, η ανάπτυξη, η συμπεριφορά και η γονιμότητα των F1 δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η φινγκολιμόδη απεκκρίθηκε στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων κατά τη γαλουχία. Η φινγκολιμόδη και οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντιο φραγμό σε έγκυα κουνέλια. Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου Δεν αναμένεται κίνδυνος για το περιβάλλον λόγω της χρήσης του Gilenya από ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Πυράνας καψακίου: Μαννιτάλη Περίβλημα του καψακίου: Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) Διοξείδιο του τιτανίου (E171) Ζελατίνη Μελάνι εκτύπωσης: Κόμμεα λάκκας (E904), Αφυδατωμένη αλκοόλη, Ισοπροπυλική αλκοόλη, Βουτυλική αλκοόλη, Προπυλενογλυκόλη, Κεκαθαρμένο ύδωρ, Αμμωνίας πυκνής διάλυμα, Καλίου υδροξείδιο, Σιδήρου υδροξείδιο μαύρο (E172), Σιδήρου υδροξείδιο κίτρινο (E172), Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Διμεθικόνη **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 2 χρόνια **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Συσκευασίες κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7 ή 28 σκληρά καψάκια ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια. Συσκευασίες διάτρητης κυψέλης μονάδας δόσης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7x1 σκληρά καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
EU/1/11/677/001-005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ 17.03.2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 13.12.2012
Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu

11. ΤΙΜΗ: Νοσοκομειακή: 1.499,51 €, Λιανική: 1.660,87 €.
Καλύπτεται από όλα τα Ασφαλιστικά Ταμεία.

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

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή: Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναφέρατε: ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα νέα φάρμακα N
Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

Τη μέρα που θα της πείτε
για την Πολλαπλή Σκλήρυνση,
δεν θα είμαστε εκεί,
αλλά...

δεν θα λείψουμε ούτε
μία από τις ΕΠΟΜΕΝΕΣ.

COPAXONE®
(glatiramer acetate)

Η απόφαση που σας στηρίζει.[1,2]

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται σε εσωτερική σελίδα.
Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθυνθείτε στα τηλέφωνα της εταιρίας

TEVA Pharmaceuticals Hellas S.A.
Κηφισίας 166Α & Σοφοκλέους 2, 151 26 Μαρούσι, Ελλάδα, Τηλ: +30 210 72 79 099
www.tevapharm.com

REVERSE COP ADV1/3.2013

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Copaxone 20 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg glatiramer acetate* που αντιστοιχούν σε 18 mg βάσης glatiramer ανά προγεμισμένη σύριγγα. *Η glatiramer acetate είναι ένα οξικό άλας συνθετικών πολυπεπτιδίων τα οποία περιέχουν 4 αμινοξέα που απαντώνται στη φύση: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine και L-lysine με «κλάσμα μάζας» που κυμαίνονται από 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 και 0,300-0,374, αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό βάρος της glatiramer acetate είναι της τάξης των 5.000-9.000 daltons. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Copaxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: • Υπερευαισθησία στην glatiramer acetate ή στη μαννιτόλη • Εγκυμοσύνη. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Το Copaxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Copaxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Η έναρξη της αγωγής με Copaxone θα πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή ιατρό έμπειρο στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή ότι εντός λεπτών μετά την ενέσιμη χορήγηση του Copaxone μπορεί να εμφανισθεί μια αντίδραση συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαψη), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτά εξαφανίζονται αυτομάτως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακόψει αμέσως την αγωγή με Copaxone και να επικοινωνήσει με τον γιατρό του ή με κάποιο γιατρό επειγόντων περιστατικών. Κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού μπορεί να εφαρμοσθεί συμπτωματική αγωγή. Δεν υπάρχει κάποια μαρτυρία που να δηλώνει ότι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο από αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όλο αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Copaxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σπασμοί ή/και αναφυλακτοειδούς τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σπανίως μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας βαριάς μορφής π.χ. βρογχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση. Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Copaxone. Τα αντισώματα στην glatiramer acetate 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 επίπεδο ελαφρώς υψηλότερο από αυτό των βασικών τιμών. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα αντισώματα στην glatiramer acetate είναι εξουδετερωτικά ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Copaxone. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Copaxone. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια ένδειξη σπειραματικής εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκων σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Σε όλες τις κλινικές μελέτες πολύ συχνά παρατηρήθηκαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης και αναφέρθηκαν από την πλειονότητα των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Copaxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες ο αριθμός των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκαν τουλάχιστον μια φορά αυτές οι αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερος μετά την αγωγή με Copaxone (70%) έναντι εκείνου που καταγράφηκε στους ασθενείς που έλαβαν placebo (37%). Οι πιο συνήθως αναφερόμενες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το Copaxone έναντι εκείνων με το placebo ήταν ερύθημα, άλγος, σκλήρυνση, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή και υπερευαισθησία. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μια αντίδραση που συνοδεύεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή, πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η αντίδραση αυτή δυνατόν να εμφανισθεί εντός λεπτών από τη στιγμή της ένεσης Copaxone. Κατ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μια 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 placebo[1]. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Copaxone έναντι εκείνων που αντιμετωπίσθηκαν με placebo. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τέσσερις κεντρικές, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Copaxone και 509 ασθενείς που έλαβαν placebo μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε placebo για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προσδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε placebo μέχρι και 36 μήνες.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές (>1/10)	Συχνές (>1/100, <=1/10)	Όχι συχνές (>1/1.000, <=1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπητας, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κολπική καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δοθιήνωση, έρπητας ζωστήρας, πυελονεφρίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)		Καλοήθες δερματικό νεόπλασμα, νεόπλασμα	Καρκίνωμα δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφαδενοπάθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφολογία λεμφοκυττάρων μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Βρογχοκήλη, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Δυσανεξία στην αλκοόλη, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νάτριο αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, συγχυτική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδαισθήσεις, εχθρότητα, μανία, διαταραχές της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπερτονία, ημικρανία, διαταραχές λόγου, συγκοπή*, τρόμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοητική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μυόκλονος, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση περονιαίου νεύρου, εμβροντησία, έλλειμμα στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, οφθαλμικές διαταραχές*	Καταρράκτης, αλλοίωση του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαρόπτωση, μυδρίαση, ατροφία οπτικού νεύρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Διαταραχή του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, παροξυσμική ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κιρσοί
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια*	Βήχας, εποχική ρινίτιδα	Άπνοια, επίσταξη, υπεραερισμός, λαρυγγόσπασμος, διαταραχή πνεύμονα, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθοπρωκτικές διαταραχές, δυσκοιλιότητα, τερηδόνα των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, πολύποδας του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυγές, έλκος του οισοφάγου, περιοδοντίτιδα, αιμορραγία του ορθού, διόγκωση σιαλογόνου αδένα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χολολιθίαση, ηπατομεγαλία
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*	Αυχεναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνιο άλγος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογικά ούρα
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Αποβολή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διόγκωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πυέλου, πριαπισμός, διαταραχή προστάτη, επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή όρχεων, κολπική αιμορραγία, αιδοιοκολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα αδυναμίας, πόνος του θώρακα*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*§, άλγος*	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης♣, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρετός	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση οινοπνεύματος, υποθερμία, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου υμένα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολιασμό

[1] Τα μεγιστοποιημένα στοιχεία της άμεσης μετά την ένεση αντίδρασης περιλαμβάνονται στον πίνακα σύμφωνα με τη σχετική τους συχνότητα.

* Επίπτωση μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Copaxone έναντι της ομάδας placebo. 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 συμβάματα που εμφανίζονται στη θέση της ένεσης εκτός από την ατροφία της θέσης ένεσης και τη νέκρωση της θέσης ένεσης, οι οποίες παρατίθενται ξεχωριστά στον πίνακα.
♣ Περιλαμβάνει όρους που έχουν σχέση με την τοπική λιποατροφία στις θέσεις ένεσης.

Σπάνιες (>1/10.000, <1/1000) αναφορές αναφυλακτοειδών αντιδράσεων συλλέχθηκαν από μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone, καθώς και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του Copaxone.
ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Teva Pharmaceuticals Ltd., 5 Chancery Lane, Clifford's Inn London EC4A 1BU Ηνωμένο Βασίλειο.
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 58980/15.09.2008 • **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία TEVA Pharmaceuticals Hellas S.A., Κηφισίας 188A & Σοφοκλέους 2, 151 26 Μαρούσι, Ελλάδα. Τηλ.: +30 210 72 79 099.

Βιβλιογραφία: **1.** Johnson KP. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:153-72. **2.** Ford et al. Mult Scler. 2010;16:342-350.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή.
Συμπληρώστε την **«ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**
Αναφέρατε:
• **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Νέα φάρμακα** N
• Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Γνωστά φάρμακα**