



ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΙΑ  
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

HELLENIC  
HEADACHE  
SOCIETY



ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΣΟΝΟΙ  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ  
STRESS  
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΟΝΟΙ  
ΖΑΛΗ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ  
ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΣ  
ΑΓΩΓΗ ΑΥΧΕΝΑΣ ΣΥΝΤΑΓΗ ΑΣΘΕΝΗΣ ΑΓΧΟΣ  
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΧΑΛΑΡΩΣΗ  
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ  
ΥΠΝΟΣ ΖΑΛΗ  
ΑΙΤΙΑ  
ΦΩΤΟΦΟΒΙΑ ΝΑΥΤΙΑ ΑΙΤΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ ΑΥΧΕΝΑΣ  
STRESS ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΖΑΛΗ  
ΑΓΧΟΣ ΙΛΙΓΓΟΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΥΧΕΝΑΣ ΝΑΥΤΙΑ  
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΥΠΝΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ  
ΦΑΡΜΑΚΑ  
ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΣ ΣΟΝΟΙ  
ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΣ ΚΟΥΡΑΣΗ ΣΟΝΟΙ  
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΧΑΛΑΡΩΣΗ ΠΟΝΟΣ ΑΓΧΟΣ  
ΥΠΝΟΣ ΖΑΛΗ ΑΙΤΙΑ  
ΝΑΥΤΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΙΤΙΑ  
STRESS ΑΓΩΓΗ ΑΙΤΙΑ  
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΑΓΩΓΗ ΑΙΤΙΑ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ  
ΠΟΝΟΣ  
ΑΣΘΕΝΗΣ  
ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ  
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ  
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ  
ΑΙΤΙΑ  
ΑΓΧΟΣ  
ΣΟΝΟΙ  
ΑΥΠΝΙΑ  
ΖΑΛΗ  
ΑΙΤΙΑ  
ΣΤΡΕΣ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ  
ΠΟΝΟΣ

# 12<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

## 19 - 21 ΜΑΡΤΙΟΥ 2021

Στο 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο χορηγούνται Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CMD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ  
ONE TO ONE A.E.



T: 210 7254383-385-386 • F: 210 7254384  
E: info@one2onesa.com • W: www.one2one-congress.gr

[one2onecongress](https://www.facebook.com/one2onecongress)

e-congress







ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΙΑ  
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

HELLENIC  
HEADACHE  
SOCIETY

# 12<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

19 - 21 ΜΑΡΤΙΟΥ  
2021



## ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2021

14.00 – 14.30

### ΕΝΑΡΞΗ

Προεδρείο: **Δ.Δ. Μητσικώστας, Θ. Κωνσταντινίδης**

14.30 – 16.30

### ΕΝΟΤΗΤΑ ΠΡΩΤΗ: ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

Προεδρείο: **Κ.Ε. Καραγεωργίου, Σ. Κονιτσιώτης**

14.30 – 15.00

Rathophysiology of cluster Headache  
**G. Lambru**

15.00 – 15.30

Επιδημιολογία και κλινική εικόνα Αθροιστικής Κεφαλαλγίας-  
Διαφορική διάγνωση από TACs  
**B. Γκουρμπαλή**

15.30 – 16.00

Φαρμακευτική Θεραπεία Αθροιστικής Κεφαλαλγίας  
**A. Αργυρίου**

16.00 – 16.30

Μη φαρμακευτική θεραπεία Αθροιστικής Κεφαλαλγίας  
**A. Αλεξούδη**

16.30 – 16.40

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

16.40 – 18.00

### ΕΝΟΤΗΤΑ ΔΕΥΤΕΡΗ: ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΕΣ

Προεδρείο: **Π. Μήτσιας, Θ. Καραπαναγιωτίδης**

16.40 – 17.00

CGRP in Post-Traumatic Headache  
**H. Ashina**

17.00 – 17.30

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome  
**S.J. Wang**

17.30 – 18.00

Update on Idiopathic Intracranial Hypertension  
**A. Sinclair**

*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 σχήμα<sup>1</sup>

Το AJOVY ενδείκνυται για προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες οι οποίοι έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα<sup>1</sup>

- Περισσότερες μέρες ελεύθερες από ημικρανία, σε σύγκριση με placebo, από την 1η εβδομάδα<sup>1-3</sup>
- Καλά ανεκτή θεραπευτική επιλογή<sup>1-3</sup>
- Ευέλικτο τριμηνιαίο δοσολογικό σχήμα, με ή χωρίς άλλες συγχρηγούμενες από του στόματος προφυλακτικές θεραπείες<sup>1</sup>

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.

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο 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 πένας.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 225 mg φρεμανεζουμάμπης. Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 225 mg φρεμανεζουμάμπης. Η φρεμανεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωθητικών κινεζικών κρικτών (Chinese Hamster Ovary, CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Διαιγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 5,5 και ωσμωτικότητα 300-450 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 γιατρό 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 διαθέσιμα 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. Οποιοδήποτε περαιτέρω απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται σε εξατομικευμένη βάση για κάθε ασθενή. Συνιστάται τακτικά εφεξής η αξιολόγηση της ανάγκης για συνέχιση της θεραπείας. **Παράληψη δόσης:** Εάν παραλειφθεί μία 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. **Ειδική πληθυσμολογία:** 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 διασπειουργία:** Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική διασπειουργία ή ηπατική διασπειουργία (βλ. παράγραφο 5.2). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα 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 μηράσου οι οποίες δεν παρουσιάζουν ευαισθησία, μώλωπα, ερυθρότητα ή σκλήρυνση. Για πολλαπλές ενέσεις, οι θέσεις της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται. Οι ασθενείς μπορούν να κάνουν αυτοένεση μετά από εκπαίδευση στην τεχνική υποδόριας αυτοένεσης από επαγγελματίες υγείας. Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

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

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ικνηλασιμότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ικνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Υπερευαίσθησία:** Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας όπως εξάνθημα, κνησμός, 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 αραίωση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Εάν εμφανιστεί αντίδραση υπερευαίσθησίας, 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 αλληλεπιδράσεων:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με το AJOVY. Δεν αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με βάση τη 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.ε παραγράφο 5.3). Σαν 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 ασημαντή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περιήληψη 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%], σκλήρυνση [17%], ερυθρήμα [16%] και κνησμός [2%]). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα Med-DR. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στην ακόλουθη σύμβαση: 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). Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί 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 υπερευαίσθησίας, όπως εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση και οίδημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πόνος στο σημείο της ένεσης
		Σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης
	Συχνές	Ερυθρήμα στο σημείο της ένεσης
		Όχι συχνές
	Όχι συχνές	Εξάνθημα στο σημείο της ένεσης

**Περιγραφή επιλεγμένων 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 αμέσως μετά την ένεση, ενώ κνησμός και εξάνθημα εμφανίστηκαν εντός ενός διάμεσου χρονικού διαστήματος 24 και 48 ωρών, αντίστοιχα. Όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης υποχώρησαν, συνήθως εντός μερικών ωρών ή ημερών. Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης γενικά δεν απαιτήσαν διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. **Ανοσογονικότητα:** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 0,4% των ασθενών (6 από 1.701) που έλαβαν θεραπεία με φρεμανεζουμάμπη ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA). Οι αποκρίσεις αντισωμάτων ήταν χαμηλού τίτλου. Ένας από αυτούς τους 6 ασθενείς ανέπτυξε ουδετεροποιητικά αντισώματα. Με 12 μήνες θεραπείας, ADA ανιχνεύθηκαν στο 2,3% των ασθενών (43 από 1.888) με το 0,95% των ασθενών να αναπτύσσουν ουδετεροποιητικά αντισώματα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης 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. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργειες: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκιδάς, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649. Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

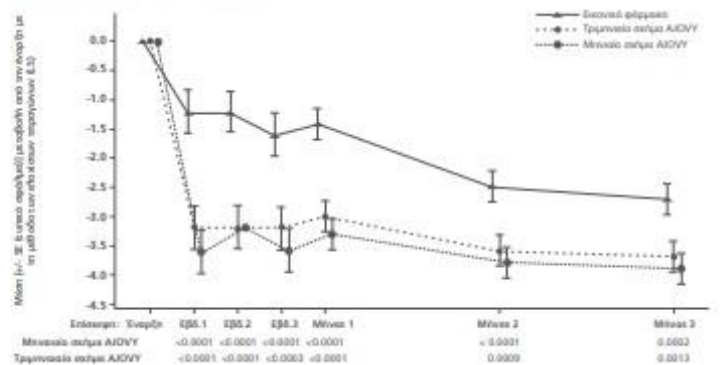
**4.9 Υπερδοσολογία:** Δόσεις έως και 2.000 mg έχουν χορηγηθεί ενδοφλεβίως σε κλινικές δοκιμές χωρίς εμφάνιση δόσοπεριοριστικής τοξικότητας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρακολουθείται ο ασθενής για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να χορηγείται η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, εάν είναι απαραίτητη.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές του σχετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίου (CGRP). Κωδικός ATC: N02CD03. **Μηχανισμός δράσης:** Η φρεμανεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2Δα/κάρπα που παράγεται από μια πρόδρομη ουσία τρωκτικών. Η φρεμανεζουμάμπη δεσμεύει επιλεκτικά τον συνδέτη του σχετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίου (CGRP) και αποκλείει και τις δύο ισομορφές CGRP (α και β-CGRP) από τη σύνδεσή τους στον υποδοχέα CGRP. Παρ' ότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης με τον οποίο η φρεμανεζουμάμπη αποτρέπει την ημικρανία είναι άγνωστος, πιστεύεται ότι η πρόληψη της ημικρανίας επιτυγχάνεται μέσω της τροποποιητικής επίδρασής της στο τρίδυμο σύστημα. Έχει καταδειχθεί ότι τα επίπεδα CGRP αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της ημικρανίας και επιστρέφουν στο φυσιολογικό με την υποχώρηση της κεφαλαλγίας. Η φρεμανεζουμάμπη είναι σε υψηλό βαθμό ειδική για το CGRP και δεν δεσμεύεται με στενά σχετιζόμενα μέλη της οικογένειας (π.χ. αμυλίνη, καλσιτονίνη, ιντερμεδίνη και αδρενομελίνη).

**Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:** Η αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης αξιολογήθηκε με δύο τυχαιοποιημένες, διάρκειας 12 εβδομάδων, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε ενήλικες ασθενείς με επεισοδιακή (Μελέτη 1) και χρόνια ημικρανία (Μελέτη 2). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν ιστορικό ημικρανιών τουλάχιστον 12 μηνών (με ή χωρίς αύρα) 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 οπιοειδή ή βαρβιτουρικά πάνω από 4 ημέρες ανά μήνα, καθώς και ασθενείς με προϋπάρχον έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θρομβοεμβολικά συμβάντα αποκλείστηκαν. **Μελέτη επεισοδιακής ημικρανίας (Μελέτη 1):** Η αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης στην επεισοδιακή ημικρανία αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολλακεντρική, διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (Μελέτη 1). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες με ιστορικό επεισοδιακής ημικρανίας (λιγότερο από 15 κεφαλαλγίες ανά μήνα). Ένα σύνολο 875 ασθενών (742 γυναίκες, 133 άνδρες) τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τρία σκέλη: 675 mg φρεμανεζουμάμπης κάθε τρεις μήνες (τριμηνιαίο σχήμα, n=291), 225 mg φρεμανεζουμάμπης μία φορά ανά μήνα (μηνιαίο σχήμα, n=290) ή μηνιαία χορήγηση εικονικού φαρμάκου (n=294) μέσω υποδόριας ένεσης. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα και σύγκριση μεταξύ των σκελών της μελέτης. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 42 ετών (εύρος: 18 έως 70 ετών), 85% ήταν γυναίκες και 80% ήταν λευκοί. Η μέση συχνότητα ημικρανίας κατά την έναρξη ήταν περίπου 9 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα. Οι ασθενείς επιτρέπονταν να χρησιμοποιήσουν θεραπείες για οξεία κεφαλαλγία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ένα υποσύνολο ασθενών (21%) επιτρέπονταν επίσης να χρησιμοποιήσει ένα συνήθως χρησιμοποιούμενο ταυτόχρονο, προληπτικό φαρμακευτικό προϊόν (βήτα-αποκλειστής, αποκλειστή διαιτών σαβεσιού/βενζοκικλοεπένιο, αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά). Συνολικά, 19% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενες τοπιραμάνη. Ένα σύνολο 791 ασθενών συμπλήρωσαν 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 μηνιαίως (50% ποσοστό ανταποκριθέντων), η μέση μεταβολή από την έναρξη στην αναφερόμενη 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 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 (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 σχήμα ΑΙΟΥΥ: 9,2, Μηνιαίο σχήμα ΑΙΟΥΥ: 8,9.

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

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n=290)	Φρεμανεζουμάμπη 675 mg κάθε τρεις μήνες (n=288)	Φρεμανεζουμάμπη 225 mg μηνιαίως (n=287)
<b>MMD</b> Μέση μεταβολή* (95% CI) TD (95% CI) <sup>†</sup> 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) <sup>‡</sup>	-	p<0,0001	p<0,0001
<b>MHD</b> Μέση μεταβολή* (95% CI) TD (95% CI) <sup>†</sup> 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) <sup>‡</sup>	-	p<0,0001	p<0,0001
<b>50% Ποσοστό ανταπόκρισης MMD</b> Ποσοστό [%]	27,9%	44,4%	47,7%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p<0,0001	p<0,0001
<b>75% Ποσοστό ανταπόκρισης MMD</b> Ποσοστό [%]	9,7%	18,4%	18,5%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p=0,0025	p=0,0023
<b>Σύνολο MIDAS</b> 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) <sup>‡</sup>	-	p=0,0023	p<0,0001
<b>ΜΑΗΜD</b> Μέση μεταβολή* (95% CI) TD (95% CI) <sup>†</sup> 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) <sup>‡</sup>	-	p<0,0001	p<0,0001

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

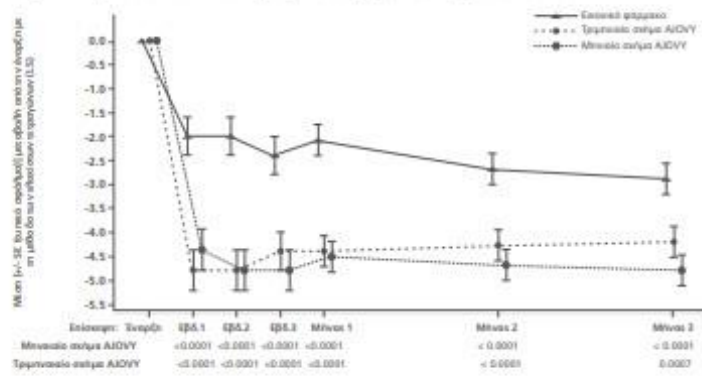
\* Για όλα τα καταληκτικά σημεία, η μέση μεταβολή και οι τιμές CI βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA το οποίο περιλάμβανε τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχική και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναι/όχι) ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και τα έτη από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

<sup>†</sup> Η διαφορά θεραπείας βασίζεται στην ανάλυση MMRM με τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχική και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναι/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 ημικρανίας (MMD) που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -1,8 ημέρες (95% CI: -2,95, -0,55) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως και του εικονικού φαρμάκου -2,0 ημέρες (95% CI: -3,21, -0,86). Σε ασθενείς οι οποίοι είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενες τοπιραμάνη, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών ημικρανίας (MMD) που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -2,3 ημέρες (95% CI: -3,64, -1,00) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως και του εικονικού φαρμάκου -2,4 ημέρες (95% CI: -3,61, -1,13). **Μελέτη χρόνιας ημικρανίας (Μελέτη 2):** Η φρεμανεζουμάμπη αξιολογήθηκε στη χρόνια ημικρανία σε μια τυχαιοποιημένη, πολλακεντρική, διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (Μελέτη 2). Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριελάβε ενήλικες με ιστορικό χρόνιας ημικρανίας (15 ημέρες κεφαλαλγίας ή περισσότερο ανά μήνα). Ένα σύνολο 1.130 ασθενών (991 γυναίκες, 139 άνδρες) τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τρία σκέλη: δόση έναρξης 675 mg φρεμανεζουμάμπης ακολουθούμενη από 225 mg φρεμανεζουμάμπης

μία φορά ανά μήνα (μηνιαίο σχήμα, n=379), 675 mg φρεμανεζουμάμπης 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 συχνότητα 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. Ένα υποσύνολο ασθενών (21%) επιτρεπόταν επίσης να χρησιμοποιήσει ένα συνήθως χρησιμοποιούμενο ταυτόχρονο, προληπτικό φαρμακευτικό προϊόν (βήτα-αποκλειστής, αποκλειστή διαύλων αβεστίου/βενζοκυκλοεπτενίου, αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά). Συνολικά, 30% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενως τοπιραμάτη και 15% οναβοτουλινική τοξίνη A. Ένα σύνολο 1.034 ασθενών συμπλήρωσαν την περίοδο διπλά 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 ημέρες κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μηνιαίως (50% ποσοστό ανταποκριθέντων), η μέση μεταβολή από την έναρξη στην αναφερόμενη από τους ασθενείς βαθμολογία HIT-6, 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 (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 (μηνιαίο μέσο αριθμός ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας): Εικονικό φάρμακο: 13,3, Τριμηνιαίο σχήμα ΑΙΟΥΥ: 13,2, Μηνιαίο σχήμα ΑΙΟΥΥ: 12,8.

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

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n=371)	Φρεμανεζουμάμπη 675 mg κάθε τρεις μήνες (n=375)	Φρεμανεζουμάμπη 225 mg μηνιαίως με 675 mg δόση έναρξης (n=375)
<b>MHD</b> Μέση μεταβολή* (95% CI) TD (95% CI) <sup>†</sup> Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-2,5 (-3,06, -1,85) - 13,3 (5,80)	-4,3 (-4,87, -3,66) -1,8 (-2,45, -1,13) 13,2 (5,45)	-4,6 (-5,16, -3,97) -2,1 (-2,77, -1,46) 12,8 (5,79)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) <sup>‡</sup>	-	p<0,0001	p<0,0001
<b>MMD</b> Μέση μεταβολή* (95% CI) TD (95% CI) <sup>†</sup> Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-3,2 (-3,86, -2,47) - 16,3 (5,13)	-4,9 (-5,59, -4,20) -1,7 (-2,44, -0,92) 16,2 (4,87)	-5,0 (-5,70, -4,33) -1,9 (-2,61, -1,09) 16,0 (5,20)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) <sup>‡</sup>	-	p<0,0001	p<0,0001
<b>50% Ποσοστό ανταπόκρισης MHD</b> Ποσοστό [%]	18,1%	37,6%	40,8%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p<0,0001	p<0,0001
<b>75% Ποσοστό ανταπόκρισης MHD</b> Ποσοστό [%]	7,0%	14,7%	15,2%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p=0,0008	p=0,0003

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n=371)	Φρεμανεζουμάμπη 675 mg κάθε τρεις μήνες (n=375)	Φρεμανεζουμάμπη 225 mg μηνιαίως με 675 mg δόση έναρξης (n=375)
<b>Σύνολο HIT-6</b> Μέση μεταβολή* (95% CI) Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-4,5 (-5,38, -3,60) 64,1 (4,79)	-6,4 (-7,31, -5,52) 64,3 (4,75)	-6,7 (-7,71, -5,97) 64,6 (4,43)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) <sup>‡</sup>	-	p=0,0001	p<0,0001
<b>MAHMD</b> Μέση μεταβολή* (95% CI) TD (95% CI) <sup>†</sup> Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-1,9 (-2,48, -1,28) - 13,0 (6,89)	-3,7 (-4,25, -3,06) -1,7 (-2,40, -1,09) 13,1 (6,79)	-4,2 (-4,79, -3,61) -2,3 (-2,95, -1,64) 13,1 (7,22)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) <sup>‡</sup>	-	p<0,0001	p<0,0001

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HIT-6 = Δοκιμασία Αντίκτυπου Κεφαλαλγίας (Headache Impact Test), MAHMD = ημέρες φαρμάκων για οξεία κεφαλαλγία μηνιαίως, MHD = ημέρες κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μηνιαίως, MMD = ημέρες ημικρανίας μηνιαίως, SD = τυπική απόκλιση, TD = διαφορά θεραπείας

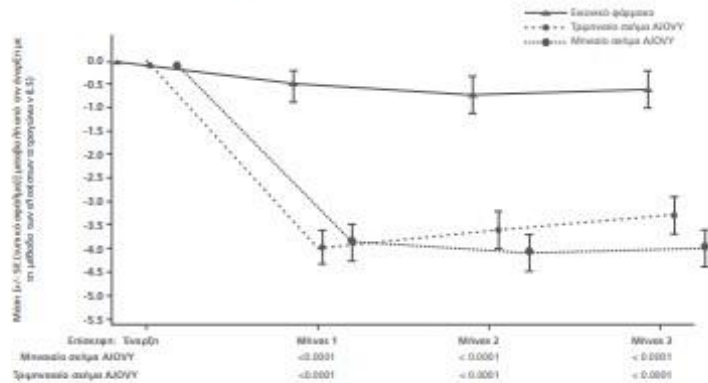
\* Για όλα τα καταληκτικά σημεία, η μέση μεταβολή και οι τιμές CI βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA το οποίο περιλάμβανε τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχική και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναι/όχι) ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και τα έτη από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

<sup>†</sup> Η διαφορά θεραπείας βασίζεται στην ανάλυση MMRM με τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχική και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναι/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 είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενως τοπιραμάτη, 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 είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενως οναβοτουλινική τοξίνη A, 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 οι ασθενείς έλαβαν 225 mg φρεμανεζουμάμπης μηνιαίως ή 675 mg κάθε τρεις μήνες. 79% των ασθενών ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 12 μηνών της Μελέτης 3. Συγκεντρικά 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 ασφάλειας κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης περιόδου θεραπείας 15 μηνών. **Ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες:** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φρεμανεζουμάμπης καταδείχθηκε ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, φυλής, χρήσης ταυτόχρονων προληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (βήτα-αποκλειστών, αποκλειστή διαύλων αβεστίου/βενζοκυκλοεπτενίου, αντικαταθλιπτικών, αντισπασμωδικών), χρήσης τοπιραμάτη ή οναβοτουλινικής τοξίνης A 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 προηγούμενων, προληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων για ημικρανία, αξιολογήθηκε σε μια τυχαία επιλεγμένη μελέτη (Μελέτη 4), η οποία περιλάμβανε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων ακολούθου από μια περίοδο ανοιχτής επίσημανσης 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 δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επίτευξη μείωσης τουλάχιστον 50% από την έναρξη στις ημέρες ημικρανίας μηνιαίας, η μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτρια 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 μηνιαίας (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 μηνιαίας, 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 μηνιαίας 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 ασφάλειας 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 (μηνιαίως 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 υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AJOVY σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των κεφαλαλγίων ημικρανικού τύπου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Απορρόφηση:** Μετά από εφάπαξ υποδόριες χορηγήσεις 225 mg και 675 mg φρεμανεζουμάμπης, ο διάμεσος χρόνος μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις ( $t_{max}$ ) σε υγιή άτομα ήταν 5 έως 7 ημέρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της φρεμανεζουμάμπης μετά από υποδόρια χορήγηση 225 mg και 900 mg σε υγιή άτομα 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 τα δοσολογικά σχήματα 225 mg μηνιαίως και 675 mg κάθε τρεις μήνες. Ο διάμεσος λόγος συσώρευσης, με βάση τα δοσολογικά σχήματα μία φορά μηνιαίως και μία φορά κάθε τρεις μήνες, είναι περίπου 2,4 και 1,2, αντίστοιχα. **Κατανόηση:** Θεωρώντας 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 αποδομείται μέσω ενζυμικής πρωτεόλυσης σε μικρά πεπτιδία και αμινοξέα. **Ανοβολή:** Θεωρώντας 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 πεπτιδία και αμινοξέα μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν στο σώμα για *de novo* σύνθεση πρωτεϊνών ή απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Η φρεμανεζουμάμπη έχει εκτιμώμενο χρόνο ημίσειας ζωής 30 ημερών. **Ειδικοί πληθυσμοί:** 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 παρατηρηθείσα επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα με βάση τις αναλύσεις 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 τα μονοκλωνικά

αντισώματα 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/1,73m<sup>2</sup>) δεν έχουν μελετηθεί. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των ενοποιημένων 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 αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Καθώς η φρεμανεζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντισώμα, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

**6.1 Κατάλογος εκδόχων:** L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, Σακχαρόζη, Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμινοτετραεξικού οξέος (EDTA), Πολυσορβικό 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 φάρμακα.

**6.3 Διάρκεια ζωής:** 2 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την(ισ) προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) ή την(ισ) προγεμισμένη(ες) συσκευή(ές) τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτεί(ονται) από το φως. Το AJOVY μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία έως 25 °C. Το AJOVY πρέπει να απορριφθεί εάν έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Προγεμισμένη σύριγγα. Διάλυμα 1,5 ml σε σύριγγα των 2,25 ml από γυαλί Τύπου Ι με πάμα εισχώρησης εμβόλου (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και βελόνα. Συσκευασίες της 1 ή των 3 προγεμισμένων συριγγών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας που περιέχει διάλυμα 1,5 ml σε σύριγγα των 2,25 ml από γυαλί Τύπου Ι με πάμα εισχώρησης εμβόλου (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και βελόνα. Συσκευασίες της 1 ή των 3 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας. 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 πένας 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 πένας δεν πρέπει να ανακινείται. **Απόρριψη:** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται 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:

**Προγεμισμένη σύριγγα:** EU/1/19/1358/001 – 1 προγεμισμένη σύριγγα, EU/1/19/1358/002 – 3 προγεμισμένες σύριγγες. **Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας:** EU/1/19/1358/003 – 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, EU/1/19/1358/004 – 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας.

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαρτίου 2019

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

03 Σεπτεμβρίου 2020. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού. **Τιμές πώλησης:** AJOVY INJ.SO.PFS 225MG BTx1 PE.SYR. Τιμή παραγωγού: 478,08 €, Χονδρική τιμή: 485,26 €, Λιανική τιμή: 560,67 €





ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΙΑ  
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ  
  
HELLENIC  
HEADACHE  
SOCIETY

# 12<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

19 - 21 ΜΑΡΤΙΟΥ  
2021



ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ  
STRESS  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ  
ΑΓΩΓΗ ΑΥΧΕΝΑΣ  
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ  
ΦΩΤΟΦΟΒΙΑ  
ΑΓΧΟΣ  
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΥΠΝΙΑ  
ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΣ  
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΧΑΛΑΡΗΣΗ  
ΥΠΝΟΣ  
ΝΑΥΤΙΑ  
STRESS  
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ  
ΖΑΛΗ  
ΣΥΝΤΑΓΗ  
ΑΣΘΕΝΗΣ  
ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ  
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ  
ΑΙΤΙΑ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ  
ΑΥΧΕΝΑΣ  
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ  
ΔΥΧΕΝΑΣ  
ΝΑΥΤΙΑ  
ΦΑΡΜΑΚΑ  
ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΣ  
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ  
ΑΙΤΙΑ  
ΑΥΠΝΙΑ  
ΠΟΝΟΣ  
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ  
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ  
ΑΣΘΕΝΗΣ  
ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ  
ΠΟΝΟΣ  
ΑΝΑΓΗΤΙΚΑ  
ΑΙΤΙΑ  
STRESS  
ΖΑΛΗ  
ΠΟΝΟΣ  
ΒΙΒΛΙΟΦΟΡΟ  
ΠΟΝΟΣ  
ΠΟΝΟΣ  
ΠΟΝΟΣ  
ΠΟΝΟΣ

## ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2021

18.00 – 19.00

### ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Προεδρείο: **Ν. Γρηγοριάδης, Π. Μήτσιας**

Συννοσηρότητες στους ημικρανικούς ασθενείς.  
Σκιαγράφηση του προφίλ του κατάλληλου ασθενή για τις νέες θεραπείες στην Ημικρανία.

**Δ.Δ. Μητσικώστας**

Migraine as a Cortical Brain Disorder. Complexity and scenarios.  
**Piero Barbanti**

ΜΕ ΤΗΝ ΕΥΓΕΝΙΚΗ ΧΟΡΗΓΙΑ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ:  
**TEVA**

19.00 – 19.10

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

19.10 – 20.00

### ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΝΑΡΞΗ

Προεδρείο: **Δ.Δ. Μητσικώστας, Λ. Στεφανής**

19.10 – 19.30

COVID-19

**Ν. Γρηγοριάδης**

19.30 – 20.00

Old insights inspire new thoughts about migraine pathophysiology

**M.A. Moskowitz**

**ΛΗΞΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ 1<sup>ης</sup> ΗΜΕΡΑΣ**





# 12<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

19 - 21 ΜΑΡΤΙΟΥ  
2021



## ΣΑΒΒΑΤΟ 20 ΜΑΡΤΙΟΥ 2021

12.10 – 13.00

### **ΔΙΑΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΟΜΙΛΙΑ**

Προεδρείο: **Κ.Ε. Καραγεωργίου, Ε. Δαρδιώτης**

Downstream mechanisms in Migraine pathogenesis- lessons from human studies

**M. Ashina**

13.00 – 13.30

### **ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ**

Προεδρείο: **Ν. Φάκας**

Μία άλλη Οπτική στην Αντιμετώπιση της Χρόνιας Ημικρανίας  
**Δ. Ράλλης**

ΜΕ ΤΗΝ ΕΥΓΕΝΙΚΗ ΧΟΡΗΓΙΑ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ:  
**Allergan an Abbvie company**

13.30 – 15.00

### **ΕΝΟΤΗΤΑ ΤΕΤΑΡΤΗ: ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΜΕ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΩΝ & ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΩΝ**

Προεδρείο: **Ε. Καραρίζου, Π. Πολυχρονόπουλος**

13.30 – 13.50

Επιδημιολογία και συννοσηρότητα Κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών - Διάγνωση  
**Χ. Δεληγιάννη**

13.50 – 14.10

Θεραπεία Κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών  
**Γ. Καραγιώργης**

14.10 – 14.30

Απεικόνιση στην Κεφαλαλγία με κατάχρηση φαρμάκων  
**Φ. Χρηστίδη**

14.30 – 14.50

Μη επεμβατική Νευροδιέγερση στις Κεφαλαλγίες  
**Θ. Κωνσταντινίδης**

14.50 – 15.10

Neutraceuticals στις Κεφαλαλγίες  
**Ε. Γιαννούλη**



# Emgality®

(galcanezumab) injection



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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην Εταιρεία

EMGALITY/ADIV\_01/02-2021 convney



**ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.**  
15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά **ΤΗΛ.:** 210 6294600 **Fax:** 210 6294610  
**info@lilly.gr** **www.lilly.gr**

Συνδεθείτε με τη ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ  
στα κοινωνικά δίκτυα











# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ: ΜΙΑ ΤΡΙΠΛΗ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

**ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΣ**



**ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΟ ΦΩΣ**



**ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΟΝ ΗΧΟ**



**ΝΑΥΤΙΑ**



PHC-GR-PAN-21-00017



από τους παραγωγούς του **Panadol**

## ΑΜΕΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΟ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο δεν απαιτείται ιατρική συνταγή.  
Συμβουλευτείτε την περιλήψη των χαρακτηριστικών  
που βρίσκεται στο έντυπο του προϊόντος.

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rantipigran 250 mg / 250 mg / 65 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**2. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέως, 250 mg παρακεταμόλης και 65 mg κοφειτίνης.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, επιμήκεις, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με το γράμμα «E» χαραγμένο στη μία πλευρά.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ****4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Rantipigran ενδείκνυται για ενήλικες για την άμεση θεραπεία της κεφαλαλγίας και των με ή χωρίς αύρα κρίσεων ημικρανίας.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης****Δοσολογία****Ενήλικες (18 ετών και άνω)**

Για την κεφαλαλγία:

Η συνιστώμενη προτεινόμενη δόση είναι 1 δισκίο σε περίπτωση μέτρίου πόνου και 2 δισκία σε περίπτωση έντονου πόνου. Εάν χρειαστεί, 1-2 επιπλέον δισκία μπορούν να ληφθούν με ένα διάστημα 4-6 ωρών μεταξύ των δόσεων.

Ένα επιπλέον δισκίο μπορεί να ληφθεί με διάστημα 4 με 6 ωρών μεταξύ των δόσεων. Σε περίπτωση έντονου πόνου, μπορούν να ληφθούν 2 δισκία. Εάν απαιτείται μπορούν να ληφθούν επιπλέον 2 δισκία, με ένα διάστημα 4 με 6 ωρών μεταξύ των δόσεων. Το Rantipigran προαρίζεται για χρήση κατά επεισόδια, μέχρι 4 ημέρες για την κεφαλαλγία.

Για την ημικρανία:

Να ληφθούν 2 δισκία όταν εμφανιστούν τα συμπτώματα. Εάν απαιτείται μπορούν να ληφθούν επιπλέον 2 δισκία, με ένα διάστημα 4 με 6 ωρών μεταξύ των δόσεων.

Το Rantipigran προαρίζεται για χρήση κατά επεισόδια, μέχρι 3 ημέρες για την ημικρανία.

Και για την κεφαλαλγία και για την ημικρανία η λήψη πρέπει να περιορίζεται στο 6 δισκία σε 24 ώρες. Το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για μεγαλύτερο διάστημα ή σε μεγαλύτερη δοσολογία χωρίς πρώτα να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Πίνετε ένα ολόκληρο ποτήρι νερό με κάθε δόση.

**Παιδιά και έφηβοι (κάτω των 18 ετών)**

Η ασφαλισία και η αποτελεσματικότητα του Rantipigran στα παιδιά και τους εφήβους δεν έχει αξιολογηθεί. Συνεπώς, η χρήση του Rantipigran στα παιδιά και στους εφήβους δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

**Πληκωμέντοι**

Βασίζοντας σε γενικές ιστορικές εκτιμήσεις, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση σε ηλικιωμένους, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος.

**Παθηκή και νεφρική δυσλειτουργία**

Η επίδραση της παθηκής ή νεφρικής νόσου στη φαρμακοκινητική του Rantipigran δεν έχει αξιολογηθεί. Λόγω του μηχανισμού δράσης του ακετυλοσαλικυλικού οξέως και της παρακεταμόλης, το Rantipigran μπορεί να ενισχύσει την νεφρική ή παθηκή δυσλειτουργία. Για το λόγο αυτό το Rantipigran αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού παθητική ή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3) και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια βαθμού παθητική ή νεφρική δυσλειτουργία

**4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ, την παρακεταμόλη, την κοφειτίνη ή σε κάποιο από τα έκδοκα, που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς στους οποίους η χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως η δικλοφενάκη ή η ιβουπροφένη, επισυείθει ης κρίσης άσματος, την κνίδωση ή ην οξεία ριτίδα.
- Γαστρική ή εντερική έλκος εν ενεργεία, γαστρεντερική αιμορραγία ή διάρρηξη και σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικής εξέλιωσης.
- Αιμοφιλία ή άλλες αιμορραγικές διαταραχές.
- Σοβαρού βαθμού παθητική ή νεφρική ανεπάρκεια
- Σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια
- Πρόσληψη άνω των 15 mg μεθορεξέτη εβδομαδιαίως (βλ. παράγραφο 4.5)
- Τελευταίο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6)

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση****Γενικά:**

- Το Rantipigran δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φάρμακα που περιέχουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή παρακεταμόλη.
- Όπως και με άλλες θεραπείες για την οξεία ημικρανία, πριν την αντιμετώπιση μιας ημικρανίας σε ασθενείς που δεν έχουν προηγούμενες διαγνωστεί ως ασθενείς με ημικρανίας, και σε ασθενείς με ημικρανίας που παρουσιάζουν άτυπα συμπτώματα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να αποκλειστούν άλλες πιθανές σοβαρές νευρολογικές καταστάσεις.
- Το Rantipigran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς που εμφανίζουν έμετο σε ποσοστό > 20% κατά ης κρίσης ημικρανίας ή από ασθενείς που χρειάζονται ανάπαυση σε ποσοστό > 50% κατά ης κρίσης ημικρανίας.
- Εάν ο ασθενής δεν ανακουφιστεί από την ημικρανία από τη δόση των 2 πρώτων δισκίων Rantipigran, τότε θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό.
- Η παρατεταμένη χρήση οποιαδήποτε τύπου παυσίπονων για τον πονοκέφαλο μπορεί να επιβαρύνει την κατάσταση. Εάν η κατάσταση αυτή βελτιώνεται ή υπάρχουν υπόνοιες, ισχυρές συμβουλές πρέπει να λαμβάνονται και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να υπάρχει υπόνοια για τη διάγνωση κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων (CMH) σε ασθενείς που έχουν χρόνιες κεφαλαλγίες (15 ή περισσότερες ημέρες ανά μήνα) με ταυτόχρονη κατάχρηση φαρμάκων για τη θεραπεία του πονοκέφαλου για περισσότερο από 3 μήνες. Συνιστάται, αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερες από 10 ημέρες ανά μήνα για περισσότερες από 3 μήνες.
- Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο αμυβλώσεως (π.χ. από ασθένεια, διάρροια, ή πριν ή μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση).
- Το Rantipigran μπορεί να αποκρύψει τα σημεία και τα συμπτώματα λοίμωξης λόγω των φαρμακοδυναμικών του ιδιοτήτων.

**Λόγω της παρουσίας ακετυλοσαλικυλικού οξέως:**

- Το Rantipigran πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από σωμακή αρθρίτιδα, μειωμένη νεφρική ή παθηκή λειτουργία, αμυβλώση, αρρυθμία υπέρταση και σσακιδώδη διαβήτη.
- Το Rantipigran θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή ανεπάρκεια του ενζύμου ουδεογενάση της φωσφορικής-δ-γλυκόλης (GGPD), καθώς το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να προκαλέσει αμυβλώση ή σσακιδώδη αναιμία. Παρόντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αμυβλώσεως είναι π.χ. υψηλή δοσολογία, κυρετός ή οξείες λοιμώξεις.
- Το Rantipigran μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τάση αιμορραγία κατά τη διάρκεια και μετά από χειρουργικές επεμβάσεις (συμπεριλαμβανομένων και χειρουργικών επεμβάσεων ήσοων σπασμού π.χ. οδοντιατρικές επεμβάσεις) λόγω της ανασταλτικής δράσης του ακετυλοσαλικυλικού οξέως στη συσώρευση των αιμοπεταλίων η οποία παραμένει για περίπου 4 ημέρες μετά τη χορήγηση.
- Το Rantipigran δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με αντιπηκτικά ή άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη συσώρευση των αιμοπεταλίων χωρίς ιστορική επίβλεψη (βλ. παράγραφο 4.5). Ασθενείς με προβλήματα αιμόστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Προσοχή απαιτείται σε περίπτωση μπρροραγίας ή μμνορραγίας.
- Αν κινυέται γαστρεντερική αιμορραγία ή εξέλιξη σε ασθενείς που λαμβάνουν Rantipigran, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί. Γαστρεντερική αιμορραγία, εξέλιξη ή διάρρηξη, που μπορεί να είναι θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με όλα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονωδή φάρμακα και μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών επεισοδίων. Γενικά αυτά έχουν πιο σοβαρές συνέπειες στους ηλικιωμένους. Ο κίνδυνος για γαστρεντερική αιμορραγία μπορεί να ενισχυθεί από τα αλκοόλ, τα κορτικοστεροειδή και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονωδή φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5).
- Το Rantipigran μπορεί να επισυείσει την εμφάνιση βρογχοσπασμού και να επάγει ης εξάρσεις άσματος (λεγόμενα σπασή σε αναπνευστική ή άσθμα αναπνευστική) ή άλλες αντιδράσεις υπερευαίσθητοας. Παρόντες κίνδυνος είναι η παρουσία βρογχοσπασμού, εποική αλλεργική ριτίδα, ριική πολύποδες, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή χρόνια λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (ειδικά αν σχετίζονται με συμπτώματα που παρουσιάζονται αμοίπια με αυτά της αλλεργικής ριτίδας). Αυτό επίσης ισχύει για ασθενείς που εμφανίζουν αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. δερματικές αντιδράσεις, κνίδωση, κνίδωση) σε άλλες σπασή. Συνιστάται ιδιαίτερα προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (εισάφαιτα για επείγουσα κατάσταση).
- Το Rantipigran δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, εκτός εάν ενδείκνυται ειδικά επειδή υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ του ακετυλοσαλικυλικού οξέως και του συνδρόμου του Reye όταν

χορηγείται σε παιδιά και εφήβους. Το σύνδρομο του Reye είναι μία πολύ σπάνια ασθένεια, που επηρεάζει τον εγκέφαλο και το ήπαρ και μπορεί να είναι θανατηφόρα.

- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να αλλοιώσει ης εξέλιξη της θυρεοειδικής λειτουργίας λόγω φουδής χαμηλών συγκεντρώσεων λεβοθυροξίνης (Τ4) ή tri-ιωδοθυροξίνης (Τ3) (βλ. παράγραφο 4.5).

**Λόγω της παρουσίας παρακεταμόλης:**

- Το Rantipigran θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή παθηκή λειτουργία ή αλκοολισμό.
- Ο κίνδυνος τοξικότητας από την παρακεταμόλη μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα δυναμικά παυσίπονα φάρμακα ή φάρμακα που επάγουν τα παθηκά ένδημα μικροσωματίων (π.χ. ρετροφικτίνη, ισοκωζίνη, κλιμαφρενικόλη, ιπινωτική και αντεπηλεπτικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων φαναβορβιθόλη, φουσιλίνη και κορβαμοζολίνη). Ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης οπιοειδών έχουν αυξημένο κίνδυνο για παθηκή βλάβη (βλ. παράγραφο 4.5).
- Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην λάβουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που περιέχουν παρακεταμόλη, λόγω του κινδύνου σοβαρής βλάβης του ήπατος σε περίπτωση υπερβολικής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.9)
- Τα αναπνευστικά κατά πρέπει να αποφεύγονται ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, επειδή η χρήση αλκοόλ σε συνδυασμό με παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει παθηκή βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.5). Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με εξάρτηση από τα αλκοόλ

**Λόγω της παρουσίας κοφειτίνης:**

- Το Rantipigran θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σωμακή αρθρίτιδα, υπέρθυροειδισμό και αρρυθμία.
- Ο/Η ασθενής θα πρέπει να περιοριστεί τη χρήση προϊόντων που περιέχουν κοφειτίνη όταν λαμβάνει το Rantipigran, καθώς η υπερβολική κοφειτίνη μπορεί να προκαλέσει νευρικάπια, ευερεθιστότητα, σπαστή και περιστασιακά ταχυκαρδία.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και σπασή που μπορεί να προκλυθούν από τα κάθε συστατικό Έξωκριασπό είναι γνωστές και δεν υπάρχει ένδειξη ότι αυτές μπορεί να αλλάξουν από τη συνδυασμένη χρήση. Δεν υπάρχουν σχετιζόμενες με την ασφαλή αλληλεπίδρασης μεταξύ του ακετυλοσαλικυλικού οξέως και της παρακεταμόλης.

**Ακετυλοσαλικυλικό οξύ**

Συνδυασμός ακετυλοσαλικυλικού οξέως με:	Πιθανό αποτέλεσμα:
Άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για γαστρεντερικό έλκος και αιμορραγίες λόγω των συνεργικών επιδράσεων. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση είναι απαραίτητη, εφόσον απαιτείται, η χρήση γαστροπροστασίας μπορεί να εξισώσει για την προφύλαξη από γαστρεντερική βλάβη που επάγεται από τα ΜΣΑΦ. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Κορτικοστεροειδή	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για γαστρεντερική εξέλιξη ή αιμορραγία λόγω των συνεργικών επιδράσεων. Μπορεί να είναι κρίσιμη να εξισώσει η χρήση γαστροπροστασίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κορτικοστεροειδή, ειδικά εάν είναι ηλικιωμένοι. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Από τον σάματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (π.χ. παράγωγα κομαρίνης)	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να αυξήσει την αντιπηκτική δράση. Πρέπει να πραγματοποιείται κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του χρόνου αιμορραγίας και του χρόνου προθρομβίνης. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση, δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Βρογχολυτικά	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία. Συγκεκριμένα, δε θα πρέπει να αρχίζει θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ μέσα στις πρώτες 24 ώρες μετά από θεραπεία με οδοντοκίνη σε ασθενείς με οξύ εγκυφαλικό επεισόδιο. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση, δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ηπαρική και αναπνευστικά (π.χ. ικταμινή, κλαδοθριόλη, αλοσταζόλη)	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία. Πρέπει να πραγματοποιείται κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του χρόνου αιμορραγίας. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση, δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Επιλεκτικά ανασταλείς επαναδράστησης σεροτονίνης (ΕΑΕΕ)	Θα μπορούσαν να επηρεάσουν την πήξη και τη δράση των αιμοπεταλίων όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, οδηγώντας σε αυξημένη εμφάνιση αιμορραγίας γενικά και ειδικά σε γαστρεντερική αιμορραγία. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση πρέπει να αποφεύγεται.
Θαυσιτοΐνη	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αυξάνει τα επίπεδα της στον ορό. Η θαυσιτοΐνη ορό θα πρέπει να παρακολουθείται.
Βαλπροϊκό	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αναστέλλει το μεταβολισμό του και έτσι μπορεί να αυξήσει την τοξικότητά του. Το επίπεδο του βαλπροϊκού θα πρέπει να παρακολουθείται.
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης (σπρονολοκστίνη, καρφενόλη)	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητά τους λόγω της ανασταλής της απέκκρισης του σωμακού νατρίου. Η ήπια του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται.
Διουρητικά της αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδη)	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητά τους λόγω του ανταγωνισμού και της ανασταλής των σωμακών πρωτοπυλαιδινίων. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ειδικά σε ασθενείς ηλικίας ασθενείς. Εάν κάποιο διουρητικό χορηγείται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, είναι αναγκαίο να διασφαλιστεί η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και της ήπιας του αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με διουρητικά.
Αντιυπερτασικά (ΑΚΕ-ανασταλείς, ανταγωνιστές υποδοχών αγγεοτασίνης II, ανασταλείς διαύλων ασβεστίου)	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητά τους λόγω του ανταγωνισμού και της ανασταλής των σωμακών πρωτοπυλαιδινίων. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ηλικιωμένους ή αμυβλωμένους ασθενείς. Συνιστάται η σωστή παρακολούθηση της ήπιας του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας και ο ασθενής θα πρέπει να ενυδατώνεται επαρκώς. Σε περίπτωση ανασταλής με βραπαικόλη, θα πρέπει επίσης να παρακολουθείται και ο χρόνος αιμορραγίας.
Ουρικοκαπνερικά (π.χ. προβενεσίδη, οξυφουροζόλη)	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητά τους λόγω της ανασταλής της ουλινοσώσεως επαναρρόφησης, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα ακετυλοσαλικυλικού οξέως στο πλάσμα.
Μεθορεξέτη	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, όπως όλα τα ΜΣΑΦ, μειώνει τη ουλινοσώδη έκκριση της μεθορεξέτης, αυξάνοντας ης συγκέντρωσής της στο πλάσμα και έτσι και την τοξικότητά της. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ δε συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις μεθορεξέτης (βλέπε παράγραφο 4.3). Ο κίνδυνος μεταξύ της μεθορεξέτης και των ΜΣΑΦ πρέπει επίσης να εξεταστεί και στους ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις μεθορεξέτης, ιδιαίτερα σε εκείνους με αμυβλωμένη νεφρική λειτουργία. Εάν η συνδυασμένη θεραπεία είναι απαραίτητη, πρέπει να παρακολουθείται η πλήρης ανάπαυση του αίματος, η παθηκή και νεφρική λειτουργία, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της θεραπείας.
Συμφοφυλορικές και ινσουλίνη	Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αυξάνει την υπογλυκαιμική δράση τους, έτσι μπορεί να χρειαστεί κάποια μειωμένη αναπροσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών εάν χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις σωμαικών. Συνιστάται έλεγχος για αυξημένα επίπεδα γλυκόλης αίματος.
Αλκοόλ	Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για γαστρεντερική αιμορραγία. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται.

**Παρακεταμόλη**

Συνδυασμός παρακεταμόλης με:	Πιθανό αποτέλεσμα:
Επαγωγείς ηπαστικών ενδύρων ή πιθανώς ηπασταθικές ουσίες (π.χ. ανώδυνη, ροφημική, ισοναζιδί, υπνωτικά και αντιεπιληπτικά συμπεριλαμβανομένης της φανοβαρβιτάλης, της φαινοβαζινης και της καρβαμαζεπίνης)	Αυξάνουν τον τοξικότητα της παρακεταμόλης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ηπαστική βλάβη ακόμα και με κατά τα άλλα αβλαβείς δόσεις παρακεταμόλης. Κατά συνέπεια, η ηπαστική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Χλωροφαινόλη	Η παρακεταμόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αυξημένων συγκεντρώσεων χλωροφαινόλης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Ζιδοβουδίνη	Η παρακεταμόλη μπορεί να αυξήσει την ίαση για ανάπτυξη ουδετεροπενίας. Κατά συνέπεια, πρέπει να πραγματοποιείται αιματολογική παρακολούθηση. Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται, εκτός αν παρακολουθείται από γιατρό.
Προβενεσίδη	Η επανολαμβανόμενη χρήση παρακεταμόλης για περισσότερο από 1 εβδομάδα αυξάνει τις αντιηπατικές δράσεις. Σποραδικές δόσεις παρακεταμόλης δεν έχουν σημαντική επίδραση.
Από το στόματος χορηγούμενα αντιηπτικά	Η επανολαμβανόμενη χρήση παρακεταμόλης για περισσότερο από 1 εβδομάδα αυξάνει τις αντιηπατικές δράσεις. Σποραδικές δόσεις παρακεταμόλης δεν έχουν σημαντική επίδραση.
Προπυθεινίνη ή άλλους παράγοντες που οδηγούν στην επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης	Αυτοί οι παράγοντες καθυστερούν την απορρόφηση της παρακεταμόλης. Η γρήγορη απορρόφηση από τον πόνο μπορεί να καθυστερήσει ή να μειωθεί.
Μεσοκλοραμίδη ή άλλους παράγοντες που οδηγούν στην επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης	Αυτοί οι παράγοντες επεκτείνουν την απορρόφηση της παρακεταμόλης, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα και την έναρξη της αναλγησίας.
Χολεστυραμίνη	Μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης. Κατά συνέπεια, για να επηρεαστεί μέγιστη αναλγησία η χολεστυραμίνη δε θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε 1 ώρα από την παρακεταμόλη.

**Καφεΐνη**

Συνδυασμός καφεΐνης με:	Πιθανό αποτέλεσμα:
Υπνωτικούς παράγοντες (π.χ. βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, αντισπασμωδικά, κ.α.)	Ταυτόχρονη χρήση μπορεί να μειώσει την υπνωτική δράση ή να ανακουφίσει τις αντισπασμωδικές δράσεις των βαρβιτουρικών. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται. Εάν αποτελεί, ο συνδυασμός μπορεί πιθανώς να είναι πιο κρίσιμος το πρωί.
Λίθιο	Η διακοπή της καφεΐνης αυξάνει το επίπεδο του λίθιου του ορού, καθώς η νεφρική κάθαρση του λίθιου μπορεί να αυξηθεί από την καφεΐνη, κατά συνέπεια όταν διακοπεί η καφεΐνη, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση του λίθιου. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Δυσαιμοφάνη	Οι αλκοολικοί ασθενείς που αναρρώνουν χρησιμοποιώντας θεραπεία με δυσαιμοφάνη πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν τη χρήση της καφεΐνης ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος επιδείνωσης του συνδρόμου αποχής από το αλκοόλ λόγω της καρδιαγγειακής και εγκεφαλικής διέγερσης που προκαλείται από την καφεΐνη.
Ουσίες τύπου εφεδρίνης	Ο συνδυασμός τους μπορεί να έχει μια αυξημένη δυνατότητα εξάρτησης. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Συμπαθητικό ή λεβωβουδίνη	Ο συνδυασμός τους μπορεί να έχει μια ενισχυμένη επίδραση ταχυκαρδίας λόγω των συνεργικών δράσεων. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.
Βεσφυλλίνη	Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να μειώσει την απέκκριση της βεσφυλλίνης.
Αντιθρομβωτικά τύπου νικωτίνης (ασπιρίνη, ενοξαιβίδη και σπυριδικό οξύ), τεβινφίνη, αμετίνη, φλουβοξαινίνη και από του στόματος χορηγούμενα αντισπασμωδικά	Ο χρόνος ημιζικής της καφεΐνης αυξάνεται λόγω αναστάλης του μονοσουλφίτη που ηπαστικό κυτοχρώμα P-450. Κατά συνέπεια, ασθενείς με ηπαστικές διαταραχές, καρδιακές αρρυθμιές, ή λαβήθουσα επίληψη θα πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη καφεΐνης.
Νικοτίνη, φαινοτίνη και φαινυλεπριναδομίνη	Αυτά μείνουν το χρόνο ημιζικής αποβολής της καφεΐνης.
Κλοζοπίνη	Η καφεΐνη αυξάνει το επίπεδο της κλοζοπίνης στον ορό λόγω της πιθανής αλληλεπίδρασης τόσο μέσω φαρμακοκινητικών όσο και μέσω φαρμακοδυναμικών μηχανισμών. Το επίπεδο της κλοζοπίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται.

**Άλληλεπίδρασεις με εργαστηριακές εξετάσεις**

- Υψηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα πολλών κλινικών-χημικών εργαστηριακών εξετάσεων.
- Η πρόληψη παρακεταμόλης μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα του ουρικού οξέος όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος του φωσφοταγκικού οξέος και της γλυκαμίας όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος οξειδάση / υπεροξειδάση της γλυκόζης.
- Η καφεΐνη μπορεί να αντισταθεί τις επιδράσεις της διπυριδαμόλης και της αδενοσίνης στη ροή του αίματος στο μυοκάρδιο, και συνεπώς να αλλάξει το αποτέλεσμα των απεκανιστικών εξετάσεων του ερεθόγλυκου. Συνιστάται η κατανάλωση της καφεΐνης να διακοπεί τουλάχιστον 8 και 12 ώρες πριν από τη δοκιμή.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

**Κύηση**  
Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Paracetamol σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα σε συνδυασμό ακετυλοσαλικυλικού οξέος, παρακεταμόλης και καφεΐνης (βλ. παράγραφο 5.3)

**Ακετυλοσαλικυλικό οξύ**

Λόγω της παρουσίας ακετυλοσαλικυλικού οξέος στο Paracetamol, η χρήση του αντενδεδεικνύεται στο 3ο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3), και αποτελεί προαρκία όταν χρησιμοποιείται κατά τις πρώτες 2 περιόδους της κύησης.

Η αναστάλη της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κύηση και/ή την ανάπτυξη του εμβρύου/νεογνού. Δεδομένου από επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύονται αυξημένο κίνδυνο αποβολής, και καρδιακής δυσλειτουργίας και γαστρώσεως μετά από χρήση αναστάλης της σύνθεσης των προσταγλανδινών στο πρώτο στάδιο της κύησης. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνει σε συνάρτηση με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περμασώζια, η χορήγηση αναστάλης της σύνθεσης των προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και τη θνησιμότητα του εμβρύου-νεογνού. Επιπλέον, αυξημένη εμφάνιση διαφόρων διαπλασιών, συμπεριλαμβανομένων καρδιάτων, έχει αναφερθεί σε ζώα στο οποίο χορηγήθηκαν αναστάλης της σύνθεσης των προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τμήνου της κύησης το ακετυλοσαλικυλικό οξύ δε θα πρέπει να χορηγείται εκτός εάν είναι απόλυτως απαραίτητο. Εάν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ χρησιμοποιείται από γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατό πιο χαμηλή και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατό πιο σύντομη.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τμήνου της κύησης, όλοι οι αναστάλης της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχουν το ακόλουθο αποτέλεσμα:

**Στο έμβρυο:**

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόδρομο κλείσιμο του βολβούλικου πόρου και πνευμονική υπέρταση)
  - νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγο-υδρόμιο
- Στη μητέρα (και στο νεογέννητο):**
- στο τέλος της κύησης, πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, ένα αντι-αιμοστατευτικό αποτέλεσμα το οποίο μπορεί να συμβεί ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις
  - αναστάλη των συστατών της μήτρας που έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση ή την παράταση του τοκετού.

Συνεπώς, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αντενδεδεικνύεται κατά τη διάρκεια του τρίτου τμήνου της κύησης.

**Παρακεταμόλη**

Επιδημιολογικές μελέτες εισηγούν ότι υπό κανονικές θεραπευτικές συνθήκες η παρακεταμόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον έχει αξιολογηθεί προσεκτικά το όφελος-κίνδυνος.

**Καφεΐνη**

Οι έγκυες γυναίκες να μειώσουν την πρόσληψη καφεΐνης στο ελάχιστο καθώς το διαβήτη δεδομένου από την επίδραση της καφεΐνης στο ανθρώπινο έμβryo καταδεικνύουν ένα δυνητικό κίνδυνο.

**Θηλασμός**

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η παρακεταμόλη και η καφεΐνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Λόγω της περιεκτικότητας σε καφεΐνη, μπορεί να επηρεάσει το συμπεριφορά του παιδιού πιο θιλάκι (ευερεθιστότητα, ανεπαρκής ύπνος). Λόγω του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, μπορεί επίσης να υπάρξει πιθανότητα για διαταραχές στη λειτουργία των αιμοσπαιρίων του βρέφους (μπορεί να προκαλέσει ελαφρά αιμορραγία), αν και κάτι τέτοιο δεν έχει αναφερθεί. Επίσης, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, λόγω πιθανής ανάπτυξης του συνδρόμου του Reye σε βρέφη. Κατά συνέπεια, το Paracetamol δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

**Γονιμότητα****Ακετυλοσαλικυλικό οξύ**

Υπόκεινται αποδείξεις ότι το φάρμακο που αναστέλλουν τη σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης / προσταγλανδίνης μπορεί να προκαλέσουν πρόβλημα στη γυναικεία γονιμότητα με επίδραση στην ωορρηξία. Αυτό είναι αντιστρόφιο με διακοπή της θεραπείας.

**4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη ή υπνηλία, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειριστείτε μηχανές. Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πολλές από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καθαρά δόσοεξαρτημένες και ευμετάβλητες από το ένα άτομο στο άλλο.

Στον Πίνακα 1, παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε 16 εφάπαξ δόσεις κλινικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Paracetamol στη θεραπεία της ημικρανίας, πονοκεφάλου ή οδοντικό πόνο που σχετίζεται με εγχείρηση οδόντων, οι οποίες περιλάμβαναν 4809 άτομα στα οποία χορηγήθηκε θεραπεία με Paracetamol και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνονται στον πίνακα ήταν αυτές που θεωρούνταν τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με τη χρήση του Paracetamol και παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας κατά MedDRA κατηγορία οργάνου/οργανικού συστήματος. Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το σύστημα αυθόρμητων αναφορών, η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιοριστεί αξιόπιστα και, ως εκ τούτου, δεν είναι γνωστό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία συστήματος οργάνου και συχνότητας, ακολουθώντας την ετήσια συχνότητα: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/10 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10000 έως < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση το διαθέσιμο δεδομένο).

**Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του**

Κατηγορία Οργάνου/Συστήματος	Ευχνότητα	Προσώμονος Όρος
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Επίπονες	Φαρυγγίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Επίπονες	Αιτία της άρεξης
Ψευδοταξικές διαταραχές	Ευχνές	Νευρικότητα
	Όχι συχνές	Αϋπνία
	Επίπονες	Άγχος, Δύσθεση ευφορίας, Έπαιση
	Μη γνωστές	Αποσιτία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ευχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Τράμος, Παροξυσμική, Κεφαλαλγία
	Επίπονες	Δυσαιμοφάνη
		Διαταραχή της προσοχής
		Αμνησία
		Μη φυσιολογικός συστηματικός Υπερευαισθησία αίσθησης
		Κεφαλαλγία κοιτάσμων
	Μη γνωστές	Ημικρανία, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές	Επίπονες	Οφθαλμικός πόνος, Διαταραχές της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοή
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Αρρυθμία
	Μη γνωστές	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Επίπονες	Ερυθρότητα, Περιφερειακές αγγειακές διαταραχές
	Μη γνωστές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Επίπονες	Ρινωρραγία, Υποαρτηρία, Ρινόρροια
	Μη γνωστές	Δύσπνοια, άσθμα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ευχνές	Ναυτία, κοιλιακές εντάσεις
	Όχι συχνές	Ξηρό στόμα, διάρροια, έμετος
	Επίπονες	Δυσπεψία, μετεωρισμός, δυσφορία, παροξυσμική του σώματος, υπερέκκριση σάλιου
	Μη γνωστές	Ανώτερο κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων ανώτερη γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία στομάχου, αιμορραγία έλκους στομάχου, αιμορραγία έλκους δωδεκαδοκικού, αιμορραγία ορού), γαστρεντερικά έλκη (συμπεριλαμβανομένων έλκους στομάχου, έλκους δωδεκαδοκικού, έλκος πεπτικής ενέργειας)
Διαταραχές του ήπατος	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια, αυξημένο ηπαστικό ένδυμο
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Επίπονες	Υπερδερμια, κηρύματα, κνίδωση
	Μη γνωστές	Ερύθημα, εξάνθημα, σφύγγιαση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Επίπονες	Μυοσκελετική δυσκοιμία, αυξημένο άλγος, σφύγγια, μυϊκή σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	Κόπωση, νευρικότητα
	Επίπονες	Αδυναμία, θωρακική δυσφορία
	Μη γνωστές	Κοιλιακή, αίσθημα ασθενείας
Έρευνας	Όχι συχνές	Αύξηση καρδιακού ρυθμού

Πολύ σπάνιας περιπτώσεως σοβαρών δερματικών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες να υποδεικνύουν ότι η έκταση και ο τύπος των αντιβιωματικών ενεργειών των επιμέρους οσίων ενισκείται ή το φάρμακο διεύρεινται όταν ο σοβαρός συνδυασμός χρησιμοποιείται με βάση τις οδηγίες.

Η αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας μπορεί να παραμείνει για 4-8 ημέρες μετά την πρόληψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Πολύ σπάνια είναι η σοβαρή αιμορραγία (π.χ. ενδοκεραλική αιμορραγία) ειδικά σε ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση και / ή ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αυτές μπορεί να είναι επικίνδυνες για τη ζωή.

#### **Ανοσορό πτεχνών αντιβιωματικών ενεργειών:**

Η ανοσορό των πτεχνών αντιβιωματικών ενεργειών μετά την έγκριση του φαρμάκου είναι σημαντική. Επιπλέον η συχνή παρακολούθηση της αιόας οφείλει / κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματοίς υγείας κολούνται να αναφέρουν οποιασδήποτε πτεχνών αντιβιωματικών ενεργειών μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσοόγειν 284, ΓΡ-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιατόπος: http://www.eof.gr).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

##### **Έκτεζόμενη με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ:**

Το συμπτωματικό ήπιος διπληκρίασης από σαλικυλικό περιλαμβάνουν ζόλη, εμετό, κόψωση, εφίδρωση, ναυτία και έμετο, κεφαλαλγία και σύγχυση. Αυτό μπορεί να εκδηλώθουν σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα 150 με 300 μικρογραμμάριο/mL. Αυτό το συμπτωματικό μπορούν να ελεγχθούν μειώνοντας τη δόση, ή διακοπήματος της θεραπείας.

Πο ανοσορό διπληκρίαση εκδηλώνεται σε συγκεντρώσεις άνω των 300 micrograms/mL. Το συμπτωματικό σοβαρής υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν υπεραναητομία, παρετό, ανισοκυμία, κέπωση, ανασπαστική αλκάλωση, και μεταβολικό οξείωση. Κατάπτωση του ΚΝΕ μπορεί να οδηγήσει σε κόμα. Καρδιαγγεακή καταπληξία και αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί επίσης να εκδηλωθουν.

##### **Αντιμετώπιση της σοβαρής υπερδοσολογίας**

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να μεταφερθεί στο νοσοκομείο και να γίνει άμεσα επικοινωνία με το Κέντρο

##### **Διπληκριασών**

Όταν υπάρχει υποψία ότι ο/η ασθενής έχει λάβει περισσότερο από 120 mg/kg σαλικυλικού εντός της τελευταίας ώρας, επαναλαμβανόμενες δόσεις ενεργού άνθρακα πρέπει να χρησιμοποιούνται από του στόματος.

Οι συγκεντρώσεις στο αίμα πρέπει να μετρηθούν σε ασθενείς που έχουν λάβει περισσότερο από 120 mg/kg σαλικυλικό, παρόλο που η σοβαρότητα της διπληκρίασης δεν μπορεί να προσδιοριστεί μόνο από αυτές. Το κλινικό και βιοχημικό χαρακτηριστικό πρέπει να ληφθούν υπόψη ισούση.

Σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα που υπερβαίνουν τα 500 μικρογραμμάριο/mL (350 μικρογραμμάριο/mL σε παιδιά κάτω των 5 ετών) η ενδοφλέβια χορήγηση διπυρονητικού νατρίου είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση του σαλικυλικού από το πλάσμα.

Η αναπόδοση είναι οι μέθοδοι επιλογής σε περιπτώσεις όπου η συκέντρωση του σαλικυλικού στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη από 700 μικρογραμμάριο/mL, ή χαμηλότερη σε παιδιά και ηλικιωμένους ανθρώπους, ή αν υπάρχει σοβαρή μεταβολική οξείωση.

##### **Έκτεζόμενη με την παρακεταμόλη:**

Η υπερδοσολογία (>10 g οσολικό σε ενήλικες ή > 150 mg/kg σε μία λήψη) μπορεί να προκαλέσει ηπατική κυτταροόληση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη και μη αναστρέψιμη νέκρωση (ηπατική ανεπάρκεια, μεταβολική οξείωση, νεφρική ανεπάρκεια) και τελικά σε κόμα και πιθανά σε θάνατο. Ληγότερο σπάνιο μπορεί να αναπτυχθεί νεφρική οσληνωτική νέκρωση.

Το πρώτο σημείο υπερδοσολογίας (παιό σπάνια ναυτία, έμετος, ανορεξία, κεφαλαλγία, λήθαργος και εφίδρωση) γενικά συμβαίνει μέσα στις πρώτες 24 ώρες.

Το κλινικό όργανο μπορεί να αποτελεί την πρώτη ένδειξη για ηπατική βλάβη, που δεν είναι συνήθως εμφανής κατά τις πρώτες 24 με 48 ώρες, και μπορεί να καθυστερείσει μέχρι 4 με 6 μέρες μετά την πρόληψη. Η ηπατική βλάβη γενικά υποδηλώνεται στις 72 με 96 ώρες μετά την πρόληψη. Μπορεί να παρουσιαστούν ανομαλίες στις μεταβολές της γλυκόζης και μεταβολική οξείωση. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία νέκρωση των νεφρών συντηρούνται μπορεί να παρουσιάσει ακόμη και σε ασθενείς σοβαρής ηπατικής βλάβης. Καρδιακές αρρυθμίες και παγκρεατίτιδα έχουν αναφερθεί.

Οι ασθενείς θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο όταν λαμβάνουν φάρμακο που προκαλούν ενζυμική επαγωγή, όπως κορταζολίνη, φαινοβατόλη, φαινοβαρόλη, ριφαμίνη, και σασθασόνη ή με ιστορικό κατάχρησης οιονονεύματος, ή που πάσχουν από υποασπασία.

##### **Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας**

Όταν υπάρχει υποψία ότι ο/η ασθενής έχει λάβει περισσότερο από 150 mg/kg παρακεταμόλης εντός της τελευταίας ώρας, επαναλαμβανόμενες δόσεις ενεργού άνθρακα πρέπει να χρησιμοποιούνται από του στόματος. Οσολία, αν πρόκειται να χρησιμοποιούνται από του στόματος ακετυλοσαλικυλικό ή μεθειονίνη, ο άνθρακας είναι καλύτερα να απομακρύνεται από του στόματος προκειμένου να αποτραπεί η μείωση της απορρόφησης του αντιόδιου.

##### **Αντιόδιου**

Ν-ακετυλοσαλικυλικό θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή από του στόματος το καλύτερο δυνατό μετά την λήψη. Είναι πιο αποτελεσματικό κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 ωρών μετά την λήψη της υπερδοσολογίας. Η επίδραση του αντιόδιου προοδευτικό ελαττώνεται μετά από το διάστημα αυτό. Παρόλο αυτό έχει δευθεί ότι η θεραπεία μέχρι και μετά από 24 ώρες από την πρόληψη παραμένει επωφελής.

Η μεθειονίνη είναι πιο αποτελεσματική κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ωρών μετά την λήψη της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης. Η ηπατική βλάβη είναι πιο σπάνια και σοβαρή αν η θεραπεία με μεθειονίνη ξεκινάει περισσότερο από 10 ώρες μετά την λήψη.

Η απορρόφηση μετά την από του στόματος λήψη μπορεί να μειωθεί με πρόληψη εμετού ή με ενεργό άνθρακα.

##### **Έκτεζόμενη με την καφεΐνη:**

Το αντιόδι συμπτωμάτα περιλαμβάνουν άγχος, νευρικάτητα, αναπασία, αίτηνη, διέγερση, μυϊκές σπασμοί, σύγχυση, οσασμούς. Σε μεγάλη πρόληψη καφεΐνης, υπερηλυκαμία μπορεί επίσης να εκδηλωθεί. Το καρδιακό συμπτωμάτα περιλαμβάνουν ταχυκαρδία και καρδιακή αρρυθμία. Το συμπτωμάτα ελεγχονται με μείωση ή ποσού της λήψης καφεΐνης.

#### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

##### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά, Σαλικυλικό οξύ και παράγωγα. Κωδικός ATC: N02B A51.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες, κυρίως λόγω της αναστολής της βιοσύνθεσης προσταγλανδινών και θρομβοξονών από το αραχιδονικό οξύ μέσω μη αναστρέψιμης ακετυλοσάσης των ενόμων κυκλοοξυγενάσης (COX).

Η παρακεταμόλη έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες, αλλά αντίθετα από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, δεν αναστέλλει τη συσώρευση των αρασιολίνων.

Η ροσθητική καφεΐνης επισθενεί τις αναλγητικές επιδράσεις του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και της παρακεταμόλης.

##### **Μελέτες πικανότητας**

Η αποτελεσματικότητα των δισκίων Paracetamol στη θεραπεία των αξένων κρίσεων πικανότητας επιβεβαιώθηκε σε 3 μεμονωμένες δόσεις, διπλή τυφλή, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και σε 2 μεμονωμένες δόσεις, διπλή τυφλή και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και με δραστικό φάρμακο μελέτες, η μία είναι βουπροφαίνη 400 mg και η άλλη είναι ομομετρική 50 mg. Στις μελέτες αυτές μια μεμονωμένη δόση Paracetamol αποτελείται από 2 δισκία (500mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ, 500 mg παρακεταμόλη, 130 mg καφεΐνη).

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το Paracetamol APC υπερλεί το εικονικό φάρμακο στη μείωση της έντασης του πόνου πικανότητας σε ήπιο ή καθόλου έπιση από 2 ώρες μετά τη δόση σε ασθενείς υπο

θεραπείας. Ξεκίνησε ανακούφιση των συμπτωμάτων της πικανότητας όπως ο πόνος της πικανότητας μέσα σε 30 λεπτά. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με δραστικό φάρμακο μελέτη, το Paracetamol APC και η βουπροφαίνη (2 δισκία βουπροφαίνης 200mg) συγκρίθηκαν στη θεραπεία της πικανότητας. Το Paracetamol APC φάνηκε να επιφέρει σημαντική μεγαλύτερη ανακούφιση στον πόνο από την βουπροφαίνη ξεκινώντας 2 ώρες μετά τη δόση και αποδόθηκε κλινική σημαντική ανακούφιση στον πόνο 20 λεπτά γρηγορότερα.

Σε μια άλλη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με δραστικό φάρμακο πικαντική μελέτη, το Paracetamol APC συγκρίθηκε με ομομετρική 50mg και με εικονικό φάρμακο για την έγκριση της πικανότητας. Στη μελέτη αυτή το Paracetamol APC φάνηκε σημαντικά πιο αποτελεσματικό από το ομομετρικό 50mg στη μείωση του πόνου πικανότητας κατά τη διάρκεια της 4-ωρης περιόδου θεραπείας. Η ομομετρική 50mg φάνηκε να υπερλεί το εικονικό φάρμακο σε σχέση με αυτή τη μεθοδόλη, αλλά ότι σε οσαστικά σημαντικά βαθμιά.

Σε ξεχωριστή, μετά την κυκλοφορία του φάρμακο, ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό και ενεργό φάρμακο, το Paracetamol δεν έδειξε μη καλύτερο έπιση του Sumatriptan 100 mg. Οσολία, στην οξεία θεραπεία της πικανότητας, το Paracetamol παρέλει ανακούφιση από τον πόνο και το συμπτωμάτα επί 24 ώρες.

Συνολικά, η αποτελεσματικότητα του Paracetamol έχει καθορευθεί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της πικανότητας όπως η κεφαλαλγία, η ναυτία, η ευαισθησία στο φως και τον ήχο, και η λειτουργική ανικανότητα.

##### **Μελέτες κεφαλαλγίας**

Η αποτελεσματικότητα των δισκίων Paracetamol μελετήθηκε σε 4 ανεξάρτητες, πικανωτικές, διπλή τυφλή,

ελεγχόμενες με παρακεταμόλη 1000 mg και εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενες μελέτες στην θεραπεία της πικανότητας τύπου-ήπιος κεφαλαλγίας. Σε όλες αυτές τις μελέτες, το Paracetamol αποδείχθηκε σταθερό ανώτερο από το εικονικό φάρμακο και της δραστικές αυτές με τις οποίες συγκρίθηκε (μεμονωμένες οσολίες) όσον αφορά όλες τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας για την ένταση του όργανου και την ανακούφιση καθεΐ από τη διάρκεια της περιόδου παραπρήσης.

Μία άλλη πικανωτική, διπλή τυφλή κλινική μελέτη για κεφαλαλγία τύπου-ήπιος ανέκρινε την έναρξη της αναλγησίας ανάμεσα σε Paracetamol, εικονικό φάρμακο και βουπροφαίνη 400 mg. Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς που ακολουθούσαν θεραπεία με Paracetamol ανέκρινε σημαντικά μεγαλύτερη ανακούφιση από το όργανο από ό, τι οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο από 15 λεπτά έως 4 ώρες. Αυτό το εύρημα ήταν εμφανές τόσο στο καταληκτικό σημείο Ανακούφισης από τον Πόνο όσο και στο καταληκτικό σημείο Ανακούφισης.

##### **5.2 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

###### **Ακετυλοσαλικυλικό οξύ**

Η απορρόφηση είναι γενικά ταχεία και πλήρης μετά την από του στόματος χορήγηση. Υδραύεται κατά μεγάλο μέρος σε σαλικυλικό στο γαστρεντερικό σωλήνα, το ήπαρ και το αίμα, και στη συνέχεια μεταβολίζεται περαιτέρω κυρίως στο ήπαρ.

###### **Παρακεταμόλη**

Η παρακεταμόλη απορροφάται άμεσα από το γαστρεντερικό σωλήνα με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να εκδηλώνεται περίπου 30 λεπτά με 2 ώρες μετά την λήψη.

Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στο αίμα κυρίως ως γλυκουρονίδια και θετικές ενώσεις. Ληγότερο από το 5% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη παρακεταμόλη. Ο χρόνος ημίζωης οσολής ποικίλλει από περίπου 1 έως 4 ώρες. Η πρόθεση σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελησίως στις συνήθεις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, αλλά αυξάνεται με αυξημένες συγκεντρώσεις.

Ένας ελάσσων υδροκυλικωμένος μεταβολίτης που συνήθως παράγεται σε πολύ μικρές ποσότητες από οξείωση μακής λειτουργίας στο ήπαρ και που συνήθως αποσβέννεται με αύξηση με την ηπατική γλυκοσυλάση, μπορεί να συσσωρευτεί μετά από υπερδοσολογία παρακεταμόλης και να προκαλέσει ηπατική βλάβη.

###### **Καφεΐνη**

Η καφεΐνη απορροφάται πλήρως και ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να εκδηλώνεται μεταξύ 5 και 90 λεπτών μετά τη δόση σε άτομα σε συνήθεις ποσότητες. Δεν υπάρχουν στοιχεία προ-οσασματικού μεταβολισμού. Η απομάκρυνση γίνεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω ηπατικού μεταβολισμού στους ενήλικες.

Στους ενήλικες, εκδηλώνεται ομομετρική διακύμανση του ρυθμού αποβολής κατά άτομο. Ο μέσος χρόνος ημίζωης αποβολής στο πλάσμα είναι 4,9 ώρες με όριο διακύμανσης 1,9-12,2 ώρες. Η καφεΐνη καταναίεται σε όλο το εύρος του σώματος. Η μέση πρόθεση της καφεΐνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 35%. Η καφεΐνη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως μέσω οξείωσης, ομομεθυλίωσης, και ακετυλίωσης, και απεκκρίνεται στο αίμα. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι η 1-μεθυλοξανθίνη, 7-μεθυλοξανθίνη, 1,7-διμεθυλοξανθίνη (παραξανθίνη). Οι ελάσσονες μεταβολίτες περιλαμβάνουν το 1-μεθυλοουραξύ και την 5-οκταυλο-6-φορμυλο-3-μεθυλοουρακίλη (AMFU).

###### **Συνδυασμός**

Στον συνδυασμό των τριών δραστικών οσαστικών, η ποσότητα της κάθε οσολής είναι μικρή. Συνεπώς δε συμβαίνει κορεσμός των διαδικασιών απέκκρισης με τους επικινδυνούς κινδύνους της οξείωσης της ημιακής και της τοξικότητας. Το φαρμακοδυναμικό δεδομένο για τον σταθερό συνδυασμό του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, της παρακεταμόλης και της καφεΐνης είναι σε συμφωνία με το φαρμακοδυναμικό προφίλ που έχουν καθιερωθεί είτε για καθεμιά από τις επιμέρους οσολίες είτε για το συνδυασμό κάθε αναλγητικού με την καφεΐνη.

Δεν είναι γνωστή καμία επικίνδυνη αλληλεπίδραση μεταξύ του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, της παρακεταμόλης και της καφεΐνης, ούτε κάποιος αυξημένος κίνδυνος για αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα μέσω της συνδυασμένης χρήσης τους. Το εύρημα όσον αφορά τη φαρμακοδυναμική του Paracetamol ήταν όπως αναμνηστούν, και δεν έχει παρατηρηθεί καμία αλληλεπίδραση μεταξύ των 3 δραστικών οσίων.

##### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για τον ασφαλή**

###### **Ακετυλοσαλικυλικό οξύ**

Προκλινικές μελέτες σε ζώα με χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν έδειξαν τοξικότητα στο όργανο εκτός επιδράσεων στη γαστρεντερική βλεννογόνο και σε υψηλές δόσεις, νεφρική βλάβη. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν είναι μεταλλοξονόμο ή καρκινόγνο.

Έχει βρεθεί ότι το σαλικυλικό, σε τοξικές δόσεις, ηπατικές προέλευσης, έχει τερατογόνες επιδράσεις σε διάφορα ζωικά είδη (π.χ. καρδιακές και σκελετικές διαμορφώσεις, ελαττώμα μέσω γραμμής). Υπάρχει αναφοράς για διαταραχή στην εμφύσηση, εμβρυοτοξικές επιπτώσεις, καθώς και διαταραχή στην ανάπτυξη εκμάθησης των οσολώνων, μετά από προγεννητική έκθεση.

###### **Ακεταμοφαίνη**

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκάλυπουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο σε θεραπευτικές αναδόσεις δόσεις με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής οσολής, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γενετοξικότητας, καρκινογόνων ή τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε οσασμό ηπατοεξοκτόμο.

###### **Καφεΐνη**

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκάλυπουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση μελέτες γενετοξικότητας, καρκινογόνων και αναπαραγωγικής τοξικότητας. Σε υψηλές τοξικές δόσεις, ηπατικές προέλευσης, η καφεΐνη έχει επίσης αποδειχθεί από μελέτες σε ζώα ότι έχει τερατογόνες δράση.

Δεν υπάρχουν προκλινικά στοιχεία σχετικά για το βερδάνο ισόρο, επιρροάσει αυτών που υπάρχουν στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στις άλλες σχετικές παραγράφους της ΠΔΤ.

Γίνεται αναφοράς στις παραγράφους 4.3 και 4.6 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουκία στους ανθρώπους.

#### **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΟΡΟΡΙΕΣ**

##### **6.1 Κατόλογος εκδόμων**

Πυρήνης διακίβη: Hydroxypropyl cellulose low substitution Cellulose microcrystalline (E 460) Stearic acid Επικάλυψη: Hydro mellose (E 464) Titanium dioxide (E 171) Propylene glycol Benzoic Acid (E 210) Carnauba wax (E 903)

##### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δε εφορμάεται

##### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έπι

##### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσει σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

##### **6.5 Όσιση και οσαστικά του περιέκτη**

Λευκό οσαστικό ή διαφανή blisters που αποτελούνται από PVC/PCTFE/PVC με υποστήριξη από λακαρισμένο λεπτό φύλλο αλουμινίου.

Μεγέθη συσκευασίας: 10, 16, 20 και 32 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

##### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποκρέωση.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GLAXOSMITHKLINE ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
Λεωφ. Κηφισίας 274,  
Χολογύρη 152 32,  
Τηλ.: 210 6882100

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΑΡΙΘΜΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

49671/2-9-2015

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ: 87531/22-12-2010 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 49671/2-9-2015

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

07/2020



# 12<sup>o</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

## 19 - 21 ΜΑΡΤΙΟΥ 2021



## ΟΜΙΛΗΤΕΣ

### A. Andreou

PhD, Director of Headache Research  
The Headache Centre Guy's and  
St Thomas' NHS Foundation Trust & Senior  
Lecturer Headache Research-Wolfson CARD  
King's College London

### H. Ashina

MD, PhD student at the Danish Headache  
Center in Copenhagen, Denmark

### M. Ashina

Professor of Neurology Director of the  
Human Migraine Research Unit Department  
of Neurology & Danish Headache Center,  
Rigshospitalet GloFaculty of Health and  
Medical Sciences, University of Copenhagen

### P. Barbanti

MD, PhD, Associate Professor of Neurology,  
San Raffaele University, Rome, Italy,  
President of the Italian Neurological  
Association for Headache Research  
(ANIRCEF)

### P. Irimia

Professor of Neurology at the University of  
Navarra (Spain)

### T. Kurth

MD, ScD, Professor of Public Health and  
Epidemiology, Director, Institute of Public  
Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin

### G. Lambru

MD, PhD, The Headache Centre, Guy's and  
St Thomas' NHS Foundation Trust, London

### C. Lampi

Professor of Neurology, MD, Head of the  
Department of Neurology Director of the  
Headache Medical Center, 1st Vice  
President European Headache Federation  
EHF

### M.A. Moskowitz

M.D., M.Sc. (Hon), FAAN, FAHS, FANA (Hon),  
Professor of Neurology at Harvard Medical  
School and formerly Associate Professor in  
the Harvard-Massachusetts Institute of  
Technology, Division of Health Science &  
Technology as well as Senior Neuroscientist  
at Massachusetts General Hospital  
(MGH). He is an international authority on  
migraine and stroke. He served as President  
of the International Headache Society and  
President of the International Society for  
the Study of Blood Flow & Metabolism.

### U. Reuter

Professor of Neurology, Charité  
Universitätsmedizin Berlin, Department of  
Neurology, Headache Center, Berlin,  
Germany

### J. Rudolf

Νευρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.  
Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου  
«Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκη

### A. Sinclair

Professor of Neurology

### S.J. Wang

MD, Director, Neurological Institute, Taipei  
Veterans General Hospital, Taiwan, Director,  
Brain Research Center & Chair Professor,  
Faculty of Medicine, National Yang-Ming  
University School of Medicine









**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** MAVENCLAD<sup>®</sup> 10 mg δισκία.  
**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg κλαδριβίνης. Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 64 mg σορβιτάλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Δισκίο. Λευκό, στρογγύλο, αμφίκυρτα δισκία διαμέτρου 8,5 mm, με χαραγμένη την ένδειξη "C" στη μία πλευρά και "10" στην άλλη πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το MAVENCLAD<sup>®</sup> ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υψηλή ενεργή υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρωση [ΠΣ] όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά (βλ. παράγραφο 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία με MAVENCLAD<sup>®</sup> πρέπει να αρχίσει και να επιβλέπεται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ΠΣ. **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη σωρευτική δόση του MAVENCLAD<sup>®</sup> 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 βάρος. 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 (βλ. παράγραφο 5.1). Η επανέναρξη της θεραπείας μετά το έτος 4 δεν έχει μελετηθεί. **Κατάρτιση για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας:** Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να είναι: • φυσιολογικοί πριν την έναρξη του MAVENCLAD<sup>®</sup> κατά το έτος 1, • τουλάχιστον 800 κύτταρα/μm<sup>3</sup> πριν την έναρξη του MAVENCLAD<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> πλέον. **Καταννομή 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 ποικίλλει 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<sup>®</sup> ανά εβδομάδα θεραπείας ανά σωματικό βάρος ασθενούς σε κάθε έτος θεραπείας**

Εύρος σωματικού βάρους	Δόση σε mg [αριθμός δισκίων των 10 mg] ανά εβδομάδα θεραπείας	
kg	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<sup>®</sup> 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 παραλειφθεί 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 οποιασδήποτε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος να γίνεται σε απόσταση τουλάχιστον 3 ωρών από εκείνη του MAVENCLAD<sup>®</sup>, κατά τη διάρκεια του περιορισμένου αριθμού ημερών χορήγησης κλαδριβίνης (βλ. παράγραφο 4.5). **Ειδική πληθυσμιακή Νευρική Διαλειτουργία:** Δεν έχουν διεξαχθεί αποκλειστικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική διαλειτουργία. Σε ασθενείς με ήπια νεφρική διαλειτουργία (κάθαρον κρεατινίνης 60 έως 89 ml/min), δεν θεωρείται απαραίτητο προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική διαλειτουργία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Συνεπώς, το MAVENCLAD<sup>®</sup> αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). **Ηπατική Διαλειτουργία:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική διαλειτουργία. Αν και η αποδεδειγμένη της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελήτεια (βλ. παράγραφο 5.2), υπό την απουσία δεδομένων, η χρήση του MAVENCLAD<sup>®</sup> δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική διαλειτουργία [βαθμολογία Child-Pugh >6]. **Ηλικιωμένοι:** Στις κλινικές μελέτες με από στόματος κλαδριβίνη 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<sup>®</sup> χρησιμοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή υψηλότερη συχνότητα μειωμένης πηκτικής ή νεφρικής λειτουργίας, συνδυών νόσων και άλλων φαρμακευτικών θεραπειών. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MAVENCLAD<sup>®</sup> σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Το MAVENCLAD<sup>®</sup> προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με νερό, και καταπίνονται χωρίς να μασάνται. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται ανεξάρτητα από την πρόληψη τροφής. Δεδομένου ότι τα δισκία είναι μη επικαλυμμένα, πρέπει να καταπίνονται αμέσως μόλις αφαιρεθούν από την κυψέλη και να μην αφήνονται εκτεθειμένα σε επιφάνεια ή να υποβάλλονται σε χειρισμό για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το απαιτούμενο για τη λήψη της δόσης. Εάν ένα δισκίο αφεθεί σε μια επιφάνεια, ή εάν ένα σπασμένο ή θρυμματισμένο δισκίο 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:** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Λοίμωξη με τον ιό της ανθρωπίνης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ενεργή χρόνια λοίμωξη (φυματίωση ή ηπατίτιδα). Ενεργή της θεραπείας με κλαδριβίνη σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λαμβάνουν επί του παρόντος ανοσοκατασταλτική ή μυελοκατασταλτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5). Ενεργή κακοήθεια. Μέτρια ή σοβαρή νεφρική διαλειτουργία (κάθαρον κρεατινίνης <60 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). 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 προσεγγίζονται: • πριν από την έναρξη του MAVENCLAD<sup>®</sup> κατά το έτος 1, • πριν από την έναρξη του MAVENCLAD<sup>®</sup> 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/μm<sup>3</sup>, 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 υποπαράγραφο '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). Λαμβάνοντας λοιμώξεις μπορεί να ενεργοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης ή της ηπατίτιδας. Συνεπώς, συνιστάται διαλογη των ασθενών για λαμβάνουσες 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<sup>®</sup> θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η λοίμωξη να έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς. Μια καθυστερότερη στην έναρξη της κλαδριβίνης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με αξεδιάλυτη λοίμωξη μέχρι η λοίμωξη να ελεγχθεί πλήρως. Συνιστάται ιδιαίτερα 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<sup>®</sup> πρέπει να καθυστερήσει 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/μm<sup>3</sup>, θα πρέπει να εξετάζεται προφυλάξη 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/μm<sup>3</sup> 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 ενδείκνυται κλινικά. Μπορεί να εξεταστεί η διακοπή ή καθυστέρηση του MAVENCLAD<sup>®</sup> μέχρι την κατάλληλη αντιμετώπιση της λοίμωξης. Περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί για την παρεντερική κλαδριβίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με λευκαίαμια τροκαντών 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<sup>®</sup> (ισοήθες εντός 3 μηνών). **Κακοήθειες:** Στις κλινικές μελέτες, συμβάντα κακοήθων παρορρηθέντων συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Το MAVENCLAD<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> σε ασθενείς με προηγούμενη κακοήθεια. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD<sup>®</sup> να ακολουθούν τις τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες προσιμπτωματικού 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 ενημερωθούν σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να απορρέουν 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 αποφευχθούν εγκυμοσύνη της συζύγου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. **Μεταγγίσεις αίματος:** Σε ασθενείς που απαιτούν μετάγγιση αίματος, συνιστάται η ακτινοβολία των κυττάρων συστατικών αίματος πριν από τη χορήγηση για την αποφυγή αντίδρασης τύπου "μοσχεύματος έναντι ξενιστή" (graft-versus-host disease) αχετιζόμενη με τη μετάγγιση. Συνιστάται η συνεργασία με αιματολόγο. **Αλλαγή προς και από τη θεραπεία με κλαδριβίνη:** Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγούμενες 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<sup>®</sup>. Μια δυνητική πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει επίσης να εξετάζεται όταν χρησιμοποιούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα μετά τη θεραπεία με MAVENCLAD<sup>®</sup> (βλ. παράγραφο 4.5). Κατά την αλλαγή από ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν κατά της ΠΣ, πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη (βλ. υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παραπάνω). **Ηπατική διαλειτουργία:** Αν και η αποδεδειγμένη της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελήτεια (βλ. παράγραφο 5.2), υπό την απουσία δεδομένων, η χρήση του MAVENCLAD<sup>®</sup> δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική διαλειτουργία [βαθμολογία Child-Pugh >6] (βλ. παράγραφο 4.2). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Το MAVENCLAD<sup>®</sup> περιέχει υδροξυπροπυλοβηταδέξη, 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 οποιοδήποτε 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 ανοσοκατασταλτικά ή μυελοκατασταλτικά ή θεραπεία με π.χ. μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφαιμίδη, κυκλοσπορίνη ή αζαθειοπρίνη, 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 αντιφερόνινο ή άλλο φάρμακο συζυγμένο κίνδυνος λεμφοπενίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του MAVENCLAD® σε συνδυασμό με άλλες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες για ΠΣ δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η ταυτόχρονη θεραπεία δεν συνιστάται. **Αιματοτοξικά 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, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων. **Εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εραβενιμένου ιού:** Η θεραπεία με MAVENCLAD® δεν θα πρέπει να αρχίζει εντός 4 έως 6 εβδομάδων μετά από εμβολιασμό με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εραβενιμένου ιού λόγω του κινδύνου ενεργού λοίμωξης από το εμβόλιο. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εραβενιμένου 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. **Ιαχρικοί ανασταλτές μεταφορών ENT1, CNT3 και BCRP:** Στο επίπεδο απορρόφησης της κλαδριβίνης, η μόνη διανοητή κλινικά σχετική οδός αλληλεπίδρασης φαίνεται να είναι η πρωτεΐνη αντακτής του καρπίνου του μαστού (BCRP ή ABCG2). Η αναστολή του BCRP στη γαστροεντερική οδό μπορεί να αυξήσει την από στόματος βιοδιαθεσιμότητα και τη συστηματική έκθεση της κλαδριβίνης. Γνωστά ανασταλτές BCRP, οι οποίοι μπορεί να τροποποιήσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των υποστρωμάτων BCRP κατά 20% *in vivo*, περιλαμβάνουν την ελτρομοθαόνη. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η κλαδριβίνη είναι υπόστρωμα των εξισοροπιατικών 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 ιαχρικούς ανασταλτές μεταφορών ENT1 και CNT3 όπως δολαξίτη, νιφεδιπίνη, νιμοδιπίνη, αλισταζόλη, σουλινιδόλη ή ρεσερπίνη. Ωστόσο, οι καθυρτές επιπτώσεις από την άσηψη των ενδοκυτταρικών τροποποιήσεων της έκθεσης της κλαδριβίνης είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Παρ' ότι η κλινική σχέση τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη, η συγχρόνηση ιαχρικών ανασταλτών ENT1, CNT3 ή BCRP συνιστάται 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 συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς, ή με ελάχιστες ιδιότητες ανασταλτικές μεταφορών ENT1, CNT3 ή BCRP. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, συνιστάται 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. **Ιαχρικοί επαγωγείς μεταφορών BCRP και P-gp:** Οι επιδράσεις ιαχρικών 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 συγχρησιμοποιούνται ιαχρικοί επαγωγείς μεταφορών BCRP (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερίκο (St. John's Wort)). **Ορμονικά αντιυαλληπτικά:** 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 σοβαρού 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 (βλ. παράγραφο 5.3). Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3). **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η κλαδριβίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυναμότητας για σοβαρές 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 παντικούς, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική λειτουργία των απογόνων. Ωστόσο, επιδράσεις στους όρχεις παρατηρήθηκαν στους παντικούς και στους πιδτικούς (βλ. παράγραφο 5.3). 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 ασφαλείας:** 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 έρπης ζωστήρας. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της περιόδου λεμφοπενίας βαθμού 3 ή 4 (<500 έως 200 κύτταρα/mm<sup>3</sup> ή <200 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) 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 δόση δεδομένη ασφαλείας από αυτές τις μελέτες περιλαμβάνει 923 ασθενείς. Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: Πολύ συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 έως <1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) Πολύ σπάνιες (<1/10.000). Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Λοιμώξεις και παραρτώσεις:** Συχνές: Στοματικός έρπης, δερματικός έρπης ζωστήρας Πολύ σπάνιες: Ψευδίσωση (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 ουδαρίου 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 συνεχής παρακολούθηση της σχέσης αφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χολαργός 155 62 Τηλέφωνο: 213 2040 000 Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: [www.eof.gr](http://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 πιθανό να αποβάλει την κλαδριβίνη σε σημαντικό βαθμό.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυπροπυλοταβδατέζη [2-υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη],

Σορβιτόλη, Στεατικό γαλακτίδιο

### 6.2 Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής: 3 χρόνια.

**6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία.

**6.5 Όψη και συστατικά του περιέκτη:** Κυψέλη από προσατολισμένο πολυμερίδιο (OPA)/αλουμίνιο (Al)/πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) – αλουμίνιο (Al) σφραγισμένη σε καρτονένια θήκη και στερωμένη σε εξωτερικό κουτί ασφαλείας για παιδιά. Μεγάλη συσκευασία του 1, 4, 5, 6, 7 ή 8 θηκών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως απόρριψης:** Κάθε ακραπομοίωτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται 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

Ιανουάριος 2020

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 (1)	Mavenclad 10mg tab (4)	Mavenclad 10mg tab (6)
Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 2.414,15 €	Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 9.562,84 €	Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 14.694,71 €

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

**MERCK**







 **Allergan.**  
an AbbVie company

**BOTOX**<sup>®</sup>  
*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](mailto: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 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](mailto: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

MERCK

Καλωσήρθατε στο

# MAVENCLAD®

\*Η μόνη ανοσοτροποποιητική θεραπεία για Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που μπορεί να προσφέρει έλεγχο της νόσου\* για 4 έτη με μέγιστη, από του στόματος, διάρκεια θεραπείας τις 20 ημέρες τα πρώτα δύο έτη<sup>1-2</sup>

1. MAVENCLAD, ΓΧΠ, 2017. 2. Giovannoni G et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Multiple Sclerosis Journal, Sep 2017. 3. CLARITY study. Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010; 362:416-426.

\*Ο έλεγχος της νόσου αναφέρεται στο 75.6% των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών χωρίς επιπλέον θεραπεία τα έτη 3 και 4<sup>2</sup>

Για συναγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα του εντύπου, σελ. 25-26. Περισσότερες πληροφορίες διατίθενται από τη MERCK.



MAVENCLAD®  
cladribine tablets

INNOVATIVELY SIMPLE®