**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CLIFT 20 mg/mL, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

1ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg οξεικής γλατιραμέρης\*, ισοδύναμη με 18mg βάσης γλατιραμέρης ανά προγεμισμένη σύριγγα.

\*Το μέσο μοριακό βάρος της οξεικής γλατιραμέρης είναι της τάξης των 5.000–9.000 daltons. Λόγω της πολυπλοκότητας της σύνθεσής της, κανένα ειδικό πολυπεπτίδιό της δεν μπορεί να χαρακτηρισθεί πλήρως, όσον αφορά την αλληλουχία των αμινοξέων του, αν και η τελική σύνθεση της οξεικής γλατιραμέρης δεν είναι εντελώς τυχαία.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα [Διάλυμα για ένεση]

## Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο/ καφετί διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

## Το διάλυμα για ένεση έχει pH 5.5 - 7.0 και ωσμωτικότητα περίπου 265 mOsmol/L.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η οξεική γλατιραμέρη ενδείκνυται για τη θεραπεία υποτροπιάζουσας μορφής πολλαπλής σκλήρυνσης (MS) (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό, για τον οποίο έχει διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα).

Η οξεική γλατιραμέρη δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς εξελισσόμενη πολλαπλή σκλήρυνση.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

*Δοσολογία*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 20 mg οξεικής γλατιραμέρης (μία προγεμισμένη σύριγγα), χορηγούμενη υποδορίως εφάπαξ ημερησίως.

Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία ο ασθενής.

Όσον αφορά στη μακρόχρονη αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε εξατομικευμένη βάση.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Παιδιά και έφηβοι:Δεν έχουν διεξαχθεί προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ή μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, από κάποια στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί φαίνεται ότι το προφίλ ασφάλειας, σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών, στους οποίους χορηγείται οξεική γλατιραμέρη υποδορίως κάθε ημέρα, είναι παρόμοιο με εκείνο που εντοπίζεται σε ενήλικες.

Δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες διαθέσιμες, για τη χρήση της οξεικής γλατιραμέρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, για τη δημιουργία συστάσεων χρήσης. Επομένως, η οξεική γλατιραμέρη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε αυτόν τον πληθυσμό.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν έχει μελετηθεί η οξεική γλατιραμέρη ειδικά στους ηλικιωμένους.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η οξεική γλατιραμέρη δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

*Τρόπος χορήγησης*

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται για να κάνουν τις ενέσεις μόνοι τους και να παρακολουθούνται από ειδικούς επαγγελματίες υγείας την πρώτη φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ένεση, καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή.

Κάθε ημέρα θα πρέπει να επιλέγεται ένα διαφορετικό σημείο για την ένεση, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τις πιθανότητες ερεθισμού ή άλγους στο σημείο της ένεσης. Τα σημεία για “αυτοένεση” περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς.

**4.3 Αντενδείξεις**

Η οξεική γλατιραμέρη αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

* Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

Η οξεική γλατιράμερη θα πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Η οξεική γλατιραμέρη δεν θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού.

Η έναρξη της αγωγής με οξεική γλατιραμέρη θα πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή ιατρό έμπειρο στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή, ότι εντός λεπτών μετά την ενέσιμη χορήγηση της οξεικής γλατιραμέρης μπορεί να εμφανισθεί μια αντίδραση συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαψη), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτά εξαφανίζονται αυτομάτως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακόψει αμέσως την αγωγή με οξεική γλατιραμέρη και να επικοινωνήσει με τη/το γιατρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού μπορεί να εφαρμοσθεί συμπτωματική αγωγή.

Δεν υπάρχει κάποια μαρτυρία που να δηλώνει ότι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο από αυτές τις αντιδράσεις. Παρ’ όλα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται οξεική γλατιραμέρη σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί σπασμοί και/ή αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις.

Πιθανόν να εμφανισθούν σπανίως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. βρογχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση). Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή και η οξεική γλατιραμέρη να διακοπεί.

Τα ενεργά αντισώματα της οξεικής γλατιραμέρης ανιχνεύθηκαν στον ορό των ασθενών, κατά τη διάρκεια χρόνιας ημερήσιας αγωγής με οξεική γλατιραμέρη. Τα μέγιστα επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από θεραπεία διάρκειας κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των βασικών τιμών.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά αντισώματα της οξεικής γλατιραμέρης εξουδετερώνονται ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα της οξεικής γλατιραμέρης.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια χορήγησης σε αυτούς οξεικής γλατιραμέρης. Μολονότι δεν υπάρχει καμία ένδειξη σπειραματικής εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκων σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα.

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

Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ οξεικής γλατιραμέρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Παρατηρήσεις, από τις ήδη υπάρχουσες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, δεν καταδεικνύουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις της οξεικής γλατιραμέρης και άλλων θεραπειών, που συχνά χρησιμοποιούνται στους ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλή σκλύρηνση, συμπεριλαμβανομένης της συγχορήγησης κορτικοστεροειδών έως και 28 ημέρες.

Σε *in vitro* μελέτη, υποδηλώνεται ότι στο αίμα η οξεική γλατιραμέρη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αλλά δεν εκτοπίζεται και δεν εκτοπίζει τη φαινυτοΐνη ή την καρβαμαζεπίνη. Παρ’ όλα αυτά εφόσον η οξεική γλατιραμέρη, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των ουσιών που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Οι μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Τα υπάρχοντα δεδομένα από έγκυες γυναίκες δεν υποδηλώνουν δυσπλαστική ή έμβρυο νεογνική τοξικότητα λόγω της οξεικής γλατιραμέρης. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Προληπτικά, συνιστάται η αποφυγή της χρήσης της οξεικής γλατιραμέρης κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός και αν το όφελος για τη μητέρα υπερσκελίζει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με την έκκριση της οξεικής γλατιραμέρης, των μεταβολιτών της ή των αντισωμάτων της στο ανθρώπινο γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν η οξεική γλατιραμέρη χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο σχετικός κίνδυνος και το όφελος για τη μητέρα και το παιδί.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν να είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν από την πλειονότητα των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με οξεική γλατιραμέρη. Σε ελεγχόμενες μελέτες, η αναλογία των ασθενών που ανέφεραν τέτοιες αντιδράσεις, τουλάχιστον μία φορά, ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με οξεική γλατιραμέρη (70%) από ότι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (37%). Οι πλέον συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, ήταν ερύθημα, άλγος, μάζα, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή και υπερευαισθησία και σε σπάνιες περιπτώσεις ατροφία του λιπώδους ιστού και νέκρωση του δέρματος.

Ως *‘Άμεση Μετά την Ένεση Αντίδραση’* περιγράφηκε μια αντίδραση που συνοδεύεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (εξάψεις), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η αντίδραση αυτή είναι δυνατόν να εμφανισθεί εντός λεπτών από τη στιγμή της ένεσης με οξεική γλατιραμέρη. Τουλάχιστον μία φορά αναφέρθηκε, ένα σύμπτωμα από αυτή την *‘Άμεση Μετά την Ένεση Αντίδραση’* από το 31% των ασθενών που τους χορηγήθηκε οξεική γλατιραμέρη, σε σύγκριση με το 13% των ασθενών που τους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε οξεική γλατιραμέρη έναντι εκείνων που αντιμετωπίσθηκαν με εικονικό φάρμακο. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τέσσερις κεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με οξεική γλατιραμέρη και 509 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς, με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS), στους οποίους χορηγήθηκε οξεική γλατιραμέρη και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή, που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και έχει προσδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης, περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε οξεική γλατιραμέρη και 238 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ)** | **Πολύ συχνές**  **(≥1/10)** | **Συχνές**  **( ≥1/100 έως**  **< 1/10)** | **Όχι συχνές**  **(≥1/1,000έως<1/100)** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη, Γρίπη | Βρογχίτιδα, Γαστρεντερίτιδα, Απλός Έρπητας, Μέση Ωτίτιδα, Ρινίτιδα, Οδοντικό Απόστημα, Κολπική Καντιντίαση\* | Απόστημα, Κυτταρίτιδα, Δοθιήνωση, Έρπης Ζωστήρας, Πυελονεφρίτιδα |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) |  | Καλοήθες δερματικό νεόπλασμα, Νεόπλασμα | Καρκίνος του  δέρματος |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  | Λεμφαδενοπάθεια\* | Λευκοκυττάρωση, Λευκοπενία, Σπληνομεγαλία, Θρομβοπενία, Μη φυσιολογική μορφολογία λευκοκυττάρων |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  | Υπερευαισθησία |  |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος |  |  | Βρογχοκήλη, Υπερθυρεοειδισμός |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  | Ανορεξία, Αύξηση σωματικού βάρους\* | Δυσανεξία στην αλκοόλη, Ουρική αρθρίτιδα, Υπερλιπιδαιμία, Νάτριο αίματος αυξημένο, Φερριτίνη ορού μειωμένη |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Άγχος\*,  κατάθλιψη | Νευρικότητα | Μη φυσιολογικά όνειρα, Συγχυτική κατάσταση, Ευφορική συναισθηματική διάθεση, Ψευδαίσθηση, Εχθρότητα, Μανία, Διαταραχές της προσωπικότητας, Απόπειρα αυτοκτονίας |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία | Δυσγευσία, Υπερτονία, Ημικρανία, Διαταραχές λόγου, Συγκοπή, Τρόμος\* | Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, Νοητική διαταραχή, Σπασμός, Δυσγραφία, Δυσλεξία, Δυστονία, Κινητική δυσλειτουργία, Μυοκλωνίες, Νευρίτιδα, Νευρομυϊκός αποκλεισμός, Νυσταγμός, Παράλυση, Παράλυση περονιαίου νεύρου, Λήθαργος, Έλλειμμα οπτικού πεδίου |
| Οπτικές διαταραχές |  | Διπλωπία,  Οφθαλμικές  διαταραχές\* | Καταρράκτης, Αλλοίωση του κερατοειδούς, Ξηροφθαλμία, Αιμορραγία του οφθαλμού, Βλεφαρόπτωση, Μυδρίαση, Ατροφία οπτικού νεύρου |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου |  | Διαταραχή του  ωτός |  |
| Καρδιακές διαταραχές |  | Αίσθημα παλμών\*, Ταχυκαρδία\* | Έκτακτες συστολές, Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, Παροξυσμική ταχυκαρδία |
| Αγγειακές διαταραχές | Αγγειοδιαστολή\* |  | Κιρσοί |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια\* | Βήχας, Εποχική ρινίτιδα | Άπνοια, Επίσταξης, Υπεραερισμός, Λαρυγγόσπασμος, Διαταραχή πνευμόνων, Αίσθημα πνιγμονής |
| Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος | Ναυτία\* | Διαταραχές ορθοπρωκτικής περιοχής Δυσκοιλιότητα, Τερηδόνα οδόντων, Δυσπεψία, Δυσφαγία, Ακράτεια κοπράνων, Έμετος\* | Κολίτιδα, Πολύποδας του παχέος εντέρου, Εντεροκολίτιδα, Ερυγές, Έλκος του οισοφάγου, Περιοδοντίδα, Αιμορραγία του ορθού, Διόγκωση σιελογόνου αδένα |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  | Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας | Χολολιθίαση, Ηπατομεγαλία |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Εξάνθημα\* | Εκχύμωση, Υπεριδρωσία, Κνησμός, Διαταραχή δέρματος\*, Κνίδωση | Αγγειοοίδημα, Δερματίτιδα από επαφή, Οζώδες ερύθημα, Όζος δέρματος |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Αρθραλγία, Οσφυαλγία\* | Άλγος στον αυχένα | Αρθρίτιδα, Θυλακίτιδα, Λαγόνιο άλγος, Μυϊκή ατροφία, Οστεοαρθρίτιδα |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  | Επιτακτική ούρηση, Συχνουρία, Κατακράτηση ούρων | Αιματουρία, Νεφρολιθίαση, Διαταραχή των ουροφόρων οδών, Μη φυσιολογικά ούρα |
| Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου |  |  | Αποβολή |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού |  |  | Συμφορητική διόγκωση μαστού, Στυτική δυσλειτουργία, Πρόπτωση πυέλου, Πριαπισμός, Διαταραχή προστάτη, Επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, Διαταραχή όρχεων, Κολπική αιμορραγία, Αιδιοκολπική διαταραχή |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Αίσθημα αδυναμίας, Πόνος του θώρακα\*, Αντιδράσεις της θέσης ένεσης\*§, Άλγος\* | Ρίγη\*, Οίδημα προσώπου\*, Ατροφία της θέσης ένεσης♣, Τοπική αντίδραση\*, Περιφερικό οίδημα, Οίδημα, Πυρεξία | Κύστη, Σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσίας, Υποθερμία, Άμεση αντίδραση μετά την ένεση, Φλεγμονή, Νέκρωση της θέσης ένεσης, Διαταραχή βλεννογόνων |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών |  |  | Σύνδρομο μετά τον εμβολιασμό |

\* Επίπτωση μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε οξεική γλατιραμέρη έναντι της ομάδας εικονικό φάρμακο. Ανεπιθύμητη ενέργεια όπου δεν υπάρχει το σύμβολο «\*» αντιπροσωπεύει συχνότητα μικρότερη ή ίση με 2%.

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

♣ Περιλαμβάνει όρους που έχουν σχέση με την τοπική λιποατροφία στις θέσεις ένεσης

Στην προ αναφερόμενη τέταρτη δοκιμή πιο πάνω, την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης (βλ. παράγραφο 5.1). Κατά την παρακολούθηση στην περίοδο ανοιχτής επισήμανσης, διάρκειας έως και 5 ετών, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ ασφάλειας της οξεικής γλατιραμέρης.

Οι ακόλουθες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών συλλέχθηκαν από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (MS), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με οξεική γλατιραμέρη, σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, καθώς και από την εμπειρία που αποκτήθηκε με την οξεική γλατιραμέρη μετά την κυκλοφορία του CLIFT: αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων αναφυλαξίας >1/10000, < 1/1000).

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

* στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>), για την Ελλάδα, ή
* στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CΥ-1475, [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs), Fax: + 357 22608649, για την Κύπρο.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με οξεική γλατιραμέρη (μέχρι και 300 mg οξεικής γλατιραμέρης). Oι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.8.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζεται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι ανοσοδιεγερτικοί παράγοντες

Κωδικός ATC: L03AX13

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός(οί) με τον οποίο(ους) η οξεική γλατιραμέρη ασκεί τη δράση της στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση δεν διασαφηνίζεται πλήρως. Ωστόσο, πιστεύεται ότι δρα τροποποιώντας την ανοσολογική διαδικασία που θεωρείται σήμερα ότι είναι υπεύθυνη για την παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από τα ευρήματα μελετών που έχουν διεξαχθεί προκειμένου να διερευνηθεί η παθογένεση της πειραματικά προκληθείσας αλλεργικής εγκεφαλομυελίτιδας. Μια κατάσταση, η οποία προκλήθηκε σε διάφορα ζωικά είδη, μέσω ανοσοποίησης του κεντρικού νευρικού συστήματος, έναντι ουσίας που περιέχει μυελίνη και η οποία συχνά χρησιμοποιείται ως πειραματικό ζωικό μοντέλο για την πολλαπλή σκλήρυνση. Μελέτες, σε ζώα και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, έδειξαν ότι η χορήγησή της προκάλεσε την παραγωγή και την ενεργοποίηση στην περιφέρεια των ειδικών για την οξεική γλατιραμέρη κατασταλτικών Τ λεμφοκυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

* *Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση:*

Σε τρεις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, συνολικά 269 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με οξεική γλατιραμέρη. Στην πρώτη μελέτη, που είχε διάρκεια 2 χρόνια, έλαβαν μέρος 50 ασθενείς (έλαβαν οξεική γλατιραμέρη n=25, εικονικό φάρμακο n=25), οι οποίοι διεγνώσθηκαν, με βάση τα τότε ισχύοντα πρότυπα κριτήρια, με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση και παρουσίασαν δύο τουλάχιστον υποτροπές νευρολογικής δυσλειτουργίας (εξάρσεις) κατά τη διάρκεια των δύο προηγούμενων ετών.

Η δεύτερη μελέτη εφάρμοσε τα ίδια κριτήρια συμμετοχής και συμπεριέλαβε 251 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία έως και 35 μήνες (έλαβαν οξεική γλατιραμέρη n=125, placebo n=126). Η τρίτη μελέτη είχε διάρκεια 9 μήνες και έλαβαν μέρος 239 ασθενείς (έλαβαν οξεική γλατιραμέρη n=119, εικονικό φάρμακο n=120), κατά την οποία τα κριτήρια συμμετοχής ήταν παρόμοια με αυτά της πρώτης και της δεύτερης μελέτης, με το πρόσθετο κριτήριο, ότι οι ασθενείς έπρεπε να παρουσιάζουν τουλάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο, στη μαγνητική τομογραφία.

Στις κλινικές δοκιμές, με ασθενείς που έπασχαν από πολλαπλή σκλήρυνση και έλαβαν οξεική γλατιραμέρη, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση του αριθμού των υποτροπών σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στη μεγαλύτερη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, η συχνότητα υποτροπιών ελαττώθηκε κατά 32%, από 1,98 με εικονικό φάρμακο θεραπεία, σε 1,34 με θεραπεία οξεικής γλατιραμέρης.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από την έκθεση μέχρι και για 12 έτη, από 103 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξεική γλατιραμέρη.

Η οξεική γλατιραμέρη έχει επίσης επιδείξει ευεργετικές επιδράσεις έναντι της θεραπείας εικονικό φάρμακο, στις παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), σε ασθενείς που πάχουν από υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δεν υπάρχουν στοιχεία, ωστόσο, ότι η αγωγή με οξεική γλατιραμέρη έχει ευεργετική επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας των ασθενών, με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η αγωγή με οξεική γλατιραμέρη επιδρά στη διάρκεια ή τη βαρύτητα της υποτροπής.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση της οξεικής γλατιραμέρης σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή εξελισσόμενη νόσο.

* *Μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης:*

Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 481 ασθενείς (οξεική γλατιραμέρη n=243, εικονικό φάρμακο n=238) διεξήχθη σε ασθενείς με σαφώς ορισμένη, μεμονωμένη, νευρολογική μονοεστιακή εκδήλωση και ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία, ενδεικτικά πολλαπλής σκλήρυνσης (τουλάχιστον δύο εγκεφαλικές βλάβες στην ακολουθία Τ2 της μαγνητικής τομογραφίας, διαμέτρου μεγαλύτερης των 6 mm). Οποιαδήποτε άλλη νόσος εκτός της πολλαπλής σκλήρυνσης, η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει καλύτερα τα σημεία και τα συμπτώματα του ασθενούς έπρεπε να αποκλειστεί. Την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης: οι ασθενείς που είτε παρουσίαζαν συμπτώματα πολλαπλής σκλήρυνσης ή ήταν ασυμπτωματικοί επί τρία έτη, όποιο συνέβαινε πρώτο, έλαβαν θεραπεία με το δραστικό φάρμακο, σε μια φάση ανοιχτής επισήμανσης για ένα επιπρόσθετο διάστημα δύο ετών, χωρίς να γίνεται υπέρβαση του μέγιστου των 5 ετών για τη συνολική διάρκεια της θεραπείας. Εκ των 243 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικώς στην οξεική γλατιραμέρη, οι 198 συνέχισαν τη θεραπεία με οξεική γλατιραμέρη στη φάση ανοιχτής επισήμανσης. Εκ των 238 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικώς στο εικονικό φάρμακο, οι 211 μετατάχθηκαν σε θεραπεία με οξεική γλατιραμέρη, στη φάση ανοιχτής επισήμανσης.

Κατά το χρονικό διάστημα των 3 χρόνων, όπου διεξήχθη η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οξεική γλατιραμέρη καθυστέρησε την εξέλιξη από το πρώτο κλινικό σύμβαμα έως την κλινικά επιβεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση (CDMS), σύμφωνα με τα κριτήρια Poser, με στατιστικά σημαντικό και κλινικά ουσιαστικό τρόπο, αντιστοιχώντας σε μείωση του κινδύνου κατά 45% (σχετικός κίνδυνος = 0,55, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,40, 0,77], τιμή p = 0,0005). Το ποσοστό των ασθενών που εξελίχθηκε σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ανερχόταν σε 43% για την ομάδα εικονικό φάρμακο και σε 25% στην ομάδα της οξεικής γλατιραμέρης.

Η ευνοϊκή επίδραση της αγωγής με οξεική γλατιραμέρη, έναντι του εικονικού φαρμάκου καταδείχθηκε επίσης σε δύο δευτερογενή καταληκτικά σημεία βάσει της μαγνητικής τομογραφίας, ήτοι ο αριθμός των νέων βλαβών στην ακολουθία T2 και ο όγκος των βλαβών στην ακολουθία T2.

Έγιναν *post-hoc* αναλύσεις σε υποομάδεςασθενών με ποικίλα αρχικά χαρακτηριστικά, με σκοπό να αναγνωρίσουν πληθυσμούς υψηλού κινδύνου ανάπτυξης δεύτερης υποτροπής. Για άτομα, που σύμφωνα με τις παραμέτρους της MRI, είχαν τουλάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στην ακολουθία T1 και 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία Τ2, η εξέλιξη σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής στο 50% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο έναντι ποσοστού 28% των ατόμων που ήταν υπό οξεική γλατιραμέρη για 2,4 έτη. Για άτομα με 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία Τ2, η εξέλιξη σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής στο 45% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο έναντι ποσοστού 26% των ατόμων που ήταν υπό οξεική γλατιραμέρη για 2,4 έτη. Ωστόσο, η επίδραση της πρώιμης θεραπείας με οξεική γλατιραμέρη, όσον αφορά στη μακροπρόθεσμη εξέλιξη της ασθένειας είναι άγνωστη ακόμη και σε αυτές τις υποομάδες υψηλού κινδύνου, επειδή η μελέτη σχεδιάστηκε κυρίως για την εκτίμηση του χρόνου έως τη δεύτερη υποτροπή. Σε κάθε περίπτωση, θεραπεία πρέπει να ληφθεί υπόψη μόνο για ασθενείς, οι οποίοι ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου.

Η επίδραση που εμφανίστηκε στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση διατηρήθηκε στην περίοδο μακροχρόνιας παρακολούθησης, διάρκειας έως και 5 ετών. Το χρονικό διάστημα εξέλιξης του πρώτου κλινικού επεισοδίου σε CDMS (κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση) παρατάθηκε με την πρώιμη θεραπεία με οξεική γλατιραμέρη, συγκριτικά με την όψιμη θεραπεία, παρουσιάζοντας μια μείωση κινδύνου κατά 41% για την πρώιμη έναντι της όψιμης θεραπείας (σχετικός κίνδυνος = 0,59, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,44, 0,80], τιμή p=0,0005). Το ποσοστό των ατόμων στην ομάδα Όψιμης Έναρξης που παρουσίασαν εξέλιξη ήταν υψηλότερο (49,6%) συγκριτικά με εκείνους στην ομάδα Πρώιμης Θεραπείας (32,9%).

Η επίδραση που καταδείχθηκε κατά την πάροδο του χρόνου, συνηγορούσε σταθερά υπέρ της πρώιμης έναντι της όψιμης θεραπείας, αναφορικά με τον ετησιοποιημένο αριθμό βλαβών, καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, για τις νέες βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T1 (μείωση κατά 54%, τιμή p<0,0001), τις νέες βλάβες στην ακολουθία T2 (μείωση κατά 42%, τιμή p<0,0001) και τις νέες T1 υπόπυκνες βλάβες (μείωση κατά 52%, τιμή p<0,0001). Η επίδραση που παρατηρήθηκε στις μειώσεις, συνηγορούσε επίσης υπέρ της πρώιμης έναντι της όψιμης θεραπείας, για τον ολικό αριθμό νέων βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T1 (μείωση κατά 46%, τιμή p=0,001), τον όγκο των βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T1 (μέση διαφορά -0,06 ml, τιμή p<0,001), καθώς και τον ολικό αριθμό των νέων υπόπυκνων βλαβών στην ακολουθία T1 (μείωση κατά 46%, τιμή p<0,001) όπως μετρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

Κατά τη διάρκεια των 5 ετών, δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες διαφορές μεταξύ των κοορτών Πρώιμης και Όψιμης Έναρξης τόσο για τον όγκο των υπόπυκνων βλαβών στην ακολουθία T1 όσο και για την εγκεφαλική ατροφία. Ωστόσο, η ανάλυση της εγκεφαλικής ατροφίας κατά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή (προσαρμοσμένη στην έκθεση στη θεραπεία) παρουσίασε μείωση υπέρ της πρώιμης θεραπείας με GA (οξεική γλατιραμέρη) (η μέση διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής του όγκου του εγκεφάλου ήταν 0,28%, τιμή p=0,0209).

Το Clift είναι ένα υβριδικό φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες διατίθενται στον κατάλογο προϊόντων MRI: http://mri.medagencies.org/Human/.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. *In vitro* στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδόρια χορήγηση της οξεικής γλατιραμέρης, η δραστική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερα κλάσματα ήδη στον υποδόριο ιστό.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SmPC), τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις φαρμακολογικές μελέτες ως προς την ασφάλεια, την τοξικότητα μετά από επανειλημμένη χορήγηση, την τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή, τη γενετική τοξικότητα ή την καρκινογένεση. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης μεταξύ ανθρώπων και ζώων.

Σε ένα μικρό αριθμό αρουραίων και πιθήκων, οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίσθηκε ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού.

Μετά τη χορήγηση σε ευαισθητοποιημένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή ποντικούς) αναφέρθηκε αναφυλαξία. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Μετά την επανειλημμένη χορήγηση σε ζώα, η τοξικότητα στη θέση ένεσης ήταν σύνηθες εύρημα.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη,

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

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

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Αν οι προγεμισμένες σύριγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλαχθούν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15°C έως 25°C) για μια φορά και μέχρι ένα μήνα.

Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεμισμένες σύριγγες της οξεικής γλατιραμέρης, δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακόμη στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη αποτελείται από μία γυάλινη κυλινδρική σύριγγα μίας χρήσης, με προσαρμοσμένη βελόνα. Ένα ελαστικό πώμα (από βρωμο-βουτύλιο, τύπου 1) έχει τοποθετηθεί στο κυλινδρικό σώμα της σύριγγας ως φράγμα και δρά ως έμβολο κατά την ένεση. Ένα κινούμενο έμβολο είναι βιδωμένο στο ελαστικό πώμα. Η βελόνα της σύριγγας είναι καλυμμένη με προστατευτικό κάλυμμα.

Η χωρητικότητα της σύριγγας είναι 1 ml ενέσιμου διαλύματος.

7 προγεμισμένες σύριγγες

28 προγεμισμένες σύριγγες

30 προγεμισμένες σύριγγες

90 (3x30) προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας :

MYLAN S.A.S., 117 Allée des Parcs,

69800 Saint Priest, Γαλλία

**Τοπικός Αντιπρόσωπος Ελλάδος:**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Αγ. Δημητρίου 63, 174 65, Άλιμος, Ελλάδα, Τηλ.: 210 99 36 410

**Τοπικός Αντιπρόσωπος Κύπρου:**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ

Λεωφ. Γιάννου Κρανιδιώτη 226,

2234, Λατσιά, Λευκωσία

Τηλ: 22207700

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Aριθμός Αδείας Κυκλ. Ελλάδος: 94837 / 13-12-2016

Aριθμός Αδείας Κυκλοφορίας Kύπρου: 022666

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

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Δεκεμβρίου 2016.

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<**{**ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ**}**>