

3^ο Συμπόσιο Νευρολογίας Στρατιωτικών Νοσοκομείων

Horror Autotoxicus

«Τα αυτοάνοσα νοσήματα στη νευρολογική κλινική πράξη:
αντιπαραθέσεις & διλήμματα»

Συνεργαζόμενες Νευρολογικές Κλινικές



N.N.A.



417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.



424 Γ.Σ.Ν.Ε.

Υπό την αιγίδα:



Υπουργείου Εθνικής Άμυνας



Δήμου Σπετσών

12-14 Απριλίου 2018



Ίδρυμα Αναρχύρειος
και Κορχιαλένειας Σχολή Σπετσών

www.militaryneurology-symposium2018.gr

Τελικό Πρόγραμμα



Περιεχόμενα

Οργάνωση	4-6
Οργανωτική Επιτροπή	5
Επιστημονική Επιτροπή	6
Τιμητική Επιστημονική Επιτροπή	6
Χαιρετισμός	7
Συνοπτικό Πρόγραμμα	9-11
Επιστημονικό Πρόγραμμα	12-31
Πέμπτη 12 Απριλίου 2018	12-15
Παρασκευή 13 Απριλίου 2018	16-23
Σάββατο 14 Απριλίου 2018	24-31
Ευρετήριο Ομιλητών - Προέδρων	32-36
Πρόγραμμα Δορυφορικών Ομιλιών	37-38
Επιστημονικές Πληροφορίες	40-42
Ομιλίες/Παρουσιάσεις - Τεχνική Γραμματεία / Δήλωση Συμφερόντων / Διάρκεια Ομιλιών / Παράδοση Ομιλιών/Παρουσιάσεων	
Ηλεκτρονικές Εξετάσεις Ειδικευομένων	40
Webcasting	41
Application: Neurology Symposium 2018	42
Γενικές Πληροφορίες	44-46
Τόπος Διεξαγωγής/ Ημερομηνίες Διεξαγωγής / Επίσημη Γλώσσα / Μοριοδότηση / Εγγραφές /Κονκάρδες / Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης / Βεβαιώσεις Παρακολούθησης	
Ευχαριστίες	71



Οργάνωση



Επιστημονική Ένωση Υγειονομικών Ενόπλων Δυνάμεων

Επιστημονική Οργάνωση



Νευρολογική Κλινική 401 Γ.Σ.Ν.Α.

Συνεργαζόμενες Νευρολογικές Κλινικές



**Ναυτικό
Νοσοκομείο Αθηνών
(N.N.A.)**



**417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.
Νοσηλευτικό Ίδρυμα
Μετοχικού Ταμείου
Στρατού**



**424 Γενικό Στρατιωτικό
Νοσοκομείο
Εκπαιδείσεως
(424 Γ.Σ.Ν.Ε.)**

Υπό την αιχίδα



Υπουργείο Εθνικής Άμυνας



Δήμος Σπετσών

Οργανωτική Επιτροπή

Πρόεδρος	Γενικός Αρχίατρος Φάκας Νικόλαος <i>Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.</i>
Μέλη	Αρχίατρος Στουραϊτης Γεώργιος <i>Αναπληρωτής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.</i>
	Αρχίατρος Αποστολόπουλος Παναγιώτης <i>Επιμελητής Νευρολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α</i>
	Επίατρος Νικολάου Γεώργιος <i>Επιμελητής Νευρολογικής Κλινικής 417 ΝΙΜΤΣ</i>
	Επίατρος Δόκου Γεωργία <i>Επιμελήτρια Νευρολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.</i>
	Επίατρος Καρδαρά Παναγιώτα <i>Επιμελήτρια Νευρολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.</i>
	Επίατρος Στεβής Κωνσταντίνος <i>Επιμελητής Νευρολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.</i>

Ε.Ε.Υ.Ε.Δ.

Πρόεδρος	Υποστράτηγος ε.α Φρόνης Χαράλαμπος <i>Χειρουργός, τέως Διευθυντής 424 Γ.Σ.Ν.Ε.</i>
Αντιπρόεδρος	Ταξίαρχος ε.α Βουγιούκας Ανέστης <i>Νευρολόγος - Ψυχίατρος</i>
Γεν. Γραμματέας	Ταξίαρχος ε.α Διδάγγελος Παύλος <i>Παθολόγος - Ογκολόγος</i>
Ταμίας	Αντισυνταγματάρχης (ΥΓ) ε.α. Λαλαγκάς Νικόλαος
Μέλη	Υποστράτηγος ε.α. Αθανασιάδης Ιορδάνης <i>Παιδίατρος</i>
	Συνταγματάρχης (ΥΦ) ε.α. Νικολαΐδης Θωμάς
	Συνταγματάρχης (ΥΚ) ε.α. Παπαγγέλου Ανέστης



Επιστημονική Επιτροπή

Διευθυντές Νευρολογικών Κλινικών Στρατιωτικών Νοσοκομείων

Γενικός Αρχίατρος Φάκας Νικόλαος
Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.

Γενικός Αρχίατρος Κουτσόπετρας Πέτρος
Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 424 Γ.Σ.Ν.Ε.

Αντιπλοίαρχος (ΥΙ) Ντόσκας Τριαντάφυλλος Π.Ν.
Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Ν.Ν.Α.

Χαιρόπουλος Κωνσταντίνος
Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 417 ΝΙΜΤΣ

Τμητική Επιστημονική Επιτροπή

Μέλη της Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κοινότητας εκ των Ενόπλων Δυνάμεων

Γρηγοριάδης Νικόλαος
Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.
Πρόεδρος Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Βαδικόλιας Κωνσταντίνος
Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.
Τ. Πρόεδρος Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Τσιβγούλης Γεώργιος
Καθηγητής Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Μητσικώστας Δήμος Δημήτριος
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας
Τ. Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κεφαλαλγίας

Χαιρετισμός

Αγαπητοί συνάδερφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο 3^ο Συμπόσιο Νευρολογίας των Στρατιωτικών Νοσοκομείων με τίτλο Horror Autotoxicus «Τα αυτοάνοσα νοσήματα στη νευρολογική κλινική πράξη: αντιπαραθέσεις και διλήμματα», που θα διεξαχθεί στις 12-14 Απριλίου 2018 στις Σπέτσες.

Η θεματολογία του Συμποσίου θα επικεντρωθεί στις λεγόμενες «αυτοάνοσες» νευρολογικές παθήσεις, που καταλαμβάνουν μεγάλο μέρος της καθημερινής μας κλινικής πρακτικής. Οι επιστημονικές εξελίξεις, τόσο στην κατανόηση της παθογένειάς τους όσο και στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση, είναι ραγδαίες.

Για το λόγο αυτό θα γίνει προσπάθεια «παντρέματος» της θεωρίας και της πράξης. Θα υπάρξουν εισαγωγικά κλινικά φροντιστήρια, που θα υπενθυμίσουν και θα ανανεώσουν βασικές γνώσεις ανοσολογίας. Για κάθε κατηγορία παθήσεων, θα προηγείται ένα κλινικό φροντιστήριο, που θα αφορά τους υποκείμενους ανοσολογικούς μηχανισμούς, το οποίο θα ακολουθείται από μία συνεδρία με συγκεκριμένα παθογενετικά και κλινικά ερωτήματα, ώστε να μεταφράζεται η θεωρητική γνώση σε πρακτική εφαρμογή. Τα ερωτήματα θα αναλύονται από έμπειρους και έγκριτους κλινικούς, με τη μορφή του debate, όπως και στα προηγούμενα συνέδρια.

Θα καταβληθεί προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν όλες οι δυνατότητες που παρέχει η σύγχρονη τεχνολογία ώστε να εξασφαλιστεί ο διαδραστικός χαρακτήρας του Συμποσίου. Επιπλέον, το πρόγραμμα θα εμπλουτιστεί με tests για τους νεότερους συναδέλφους, με χορήγηση επάθλων ως επιβράβευση, συνεδρίες καίριων τοποθετήσεων σε κρίσιμα ερωτήματα και τακτικές της κλινικής μας πρακτικής και διαγωνισμούς γνώσεων, ώστε να επιτευχθεί ένας ευχάριστος και συμμετοχικός εκπαιδευτικός χαρακτήρας.

Τα δύο προηγούμενα συνέδρια διεξήχθησαν στο εμβληματικό Σαρόγλειο Μέγαρο Αθηνών. Φέτος, επελέγη ένας ιστορικός εκπαιδευτικός χώρος, η «Αναργύρειος και Κοργιαλένειος Σχολή» των Σπετσών.

Με την πεποίθηση ότι θα αναπτυχθεί ένας χρήσιμος και επικοινωνητικός επιστημονικός διάλογος, σας καλοσωρίζουμε στο όμορφο νησί των Σπετσών.

Νικόλαος Φάκας MD PhD

Γενικός Αρχίατρος

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.

Τριαντάφυλλος Ντόσκας MD

Αντιπλοίαρχος (ΥΙ) ΠΝ

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Ν.Ν.Α.

Κουτσόπετρας Πέτρος MD

Γενικός Αρχίατρος

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 424 Γ.Σ.Ν.Ε.

Χαιρόπουλος Κωνσταντίνος MD PhD

Διευθυντής ΕΣΥ

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.



Θεματολογία Συμποσίου

Όλες οι συνεδρίες του Συμποσίου είναι δομημένες ώστε να περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω αντικείμενα



Ανοσολογία / Φλεγμονή



Κλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές



Νευροβιολογία



Κλινική πράξη / Εφαρμογή



Νευροαπεικόνιση



Διαγνωσμός γνώσεων

Συνοπτικό Πρόγραμμα

Πέμπτη 12 Απριλίου 2018

15:00-16:00	Προσέλευση - περιήγηση στους χώρους και τις εγκαταστάσεις της «Αναργυρείου & Κοργιαλενείου Σχολής Σπετσών»	
16:00-17:00	Εγγραφές	Γραμματεία
17:00-17:15	ΕΝΑΡΞΗ - ΥΠΟΔΟΧΗ	Κεντρικό Αμφιθέατρο
17:15-17:30	ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ Δομή του συμποσίου - χρηστικές πληροφορίες	Κεντρικό Αμφιθέατρο
17:30-18:30 	1^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ • <i>Back to school</i> : βασικές γνώσεις ανοσολογίας για τους κλινικούς, ξεκινώντας από το "Α"	Αίθουσα Αγαλμάτων
18:30-19:30   	2^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ • Η ερμηνεία των παθολογικών ανοσολογικών εργαστηριακών εξετάσεων και η κλινική τους σημασία	Αίθουσα Αγαλμάτων
19:30-19:45	Διάλειμμα Καφέ	
19:45-21:15  	1^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ • Αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες & αυτοάνοσες κινητικές διαταραχές	Κεντρικό Αμφιθέατρο
21:15-21:30	ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ - ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΝΑΡΞΗ	Κεντρικό Αμφιθέατρο
21:30-22:30	Δεξίωση υποδοχής	



Συνοπτικό Πρόγραμμα

Παρασκευή 13 Απριλίου 2018

08:45-09:45 	3^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ • Βασικές αρχές ανοσοπαθολογίας και παθογενετικοί μηχανισμοί αυτοάνοσων παθήσεων του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος και της Νευρομυϊκής Σύναψης	Αίθουσα Αγαλμάτων
09:45-11:15 	2^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ • Μυασθένεια Gravis	Κεντρικό Αμφιθέατρο
11:15-12:00 	3^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ • CIDP	Κεντρικό Αμφιθέατρο
12:00-12:30	Διάλειμμα Καφέ	
12:30-13:15	ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	Κεντρικό Αμφιθέατρο
13:15-13:45	HOT TOPIC LECTURE	Κεντρικό Αμφιθέατρο
13:45-14:45 	1st HOT TOPIC SESSION IN MS Διαγνωστικές προκλήσεις στην Πολλαπλή Σκλήρυνση: Ατυπίες, συν-νοσηρότητες & mimics	Κεντρικό Αμφιθέατρο
14:45-16:00	Μεσημβρινή διακοπή - Ελαφρύ Γεύμα	
16:00-17:15 	4^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ • Η ανοσοβιοπαθολογία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης & των Variants	Αίθουσα Αγαλμάτων
17:15-18:00 	4^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ • Πολλαπλή Σκλήρυνση - I: Παθογένεια & υποκείμενη παθολογία	Κεντρικό Αμφιθέατρο
18:00-18:45	ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	Κεντρικό Αμφιθέατρο
18:45-19:15	Διάλειμμα - καφές	
19:15-20:00	ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	Κεντρικό Αμφιθέατρο
20:00-20:30	ΕΠΙΚΑΙΡΗ ΔΙΑΛΕΞΗ	Κεντρικό Αμφιθέατρο
20:30-21:15	ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ	Κεντρικό Αμφιθέατρο

Συνοπτικό Πρόγραμμα

Σάββατο 14 Απριλίου 2018

08:45-09:45 	5^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ • Βασικά μαθήματα νευροακτινολογίας για τους κλινικούς νευρολόγους	Αίθουσα Αγαλμάτων
09:45-11:15    	5^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ • Πολλαπλή Σκλήρυνση - II: Νευροαπεικόνιση & αναδυόμενοι βιολογικοί δείκτες. Κλινικές συσχετίσεις και η σημασία τους στην κλινική πράξη • Θεραπευτικές Στρατηγικές το 2018	Κεντρικό Αμφιθέατρο
11:15-12:00	ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	Κεντρικό Αμφιθέατρο
12:00-12:30	Διάλειμμα Καφές	
12:30-13:15	ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	Κεντρικό Αμφιθέατρο
13:15-14:30 	2nd HOT TOPIC SESSION IN MS • Θεραπευτικές προκλήσεις: Ειδικές περιπτώσεις και θεραπευτικοί χειρισμοί	Κεντρικό Αμφιθέατρο
14:30-16:15	Μεσημβρινή διακοπή	
16:15-17:30 	6^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ • Η κριτική αξιολόγηση των Κλινικών Μελετών	Αίθουσα Αγαλμάτων
17:30-18:15 	6^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ • Πολλαπλή Σκλήρυνση - IV: άμεση και έμμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων, long-term και real world data	Κεντρικό Αμφιθέατρο
18:15-18:45	Διάλειμμα Καφές	
18:45-20:40   	3rd HOT TOPIC SESSION IN MS • Μία σύντομη αναδρομή στα τελευταία 25 συναρπαστικά χρόνια και τρεις (3) καυτές διαφαινόμενες εξελίξεις	Κεντρικό Αμφιθέατρο
20:40-21:20 	NEURO BATTLE Διαγωνισμός γνώσεων και ταχύτητας απαντήσεων μεταξύ δύο ομάδων, σε ερωτήσεις κλινικού ενδιαφέροντος επί της θεματολογίας του συμποσίου	Κεντρικό Αμφιθέατρο
21:20-21:30	ΛΗΞΗ ΣΥΜΠΟΣΙΟΥ - ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ - ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ	Κεντρικό Αμφιθέατρο



Επιστημονικό Πρόγραμμα

Πέμπτη 12 Απριλίου 2018

15:00-16:00 Προσέλευση - περιήγηση στους χώρους και τις εγκαταστάσεις της «Αναργυρείου & Κοργιαλενείου Σχολής Σπετσών»

16:00-17:00 *Εγγραφές*

ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Κεντρικό Αμφιθέατρο

17:00-21:30 Hosts: Κουτσόπετρας Π., Νικολάου Γ.

17:00-17:15 ΕΝΑΡΞΗ - ΥΠΟΔΟΧΗ

Φάκας Ν., Ντόσκας Τ., Κουτσόπετρας Π., Χαιρόπουλος Κ.

17:15-17:30 ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΣΥΜΠΟΣΙΟΥ

Διάρθρωση, περιεχόμενο, καινοτομίες, ενεργός συμμετοχή, διαγωνισμοί, αξιολόγηση, tests, βραβεύσεις
Φάκας Ν.

Αίθουσα Αγαλμάτων

17:30-18:30 1^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ



Back to school: βασικές γνώσεις ανοσολογίας για τους κλινικούς, ξεκινώντας από το "Α"

Προεδρείο: Βεργίνης Π.

- Επίκτητη & φυσική ανοσία (adaptive & innate immunity)
- Το σύστημα ισοσυμβατότητας και το τριμοριακό σύμπλεγμα
- Η κυτταρική & η χυμική ανοσία (ο ρόλος μακροφάγων, των T & B λεμφοκυττάρων και των κυτοκινών)

Ομιλητές: Βεργίνης Π., Παπαδόπουλος Δ.



Κεντρικό Αμφιθέατρο

20:05-20:20 Εργαστηριακό profile

Τσιμούρτου Β.

20:20-20:25 Σχολιασμός

Κούτσης Γ.

20:25-20:30 Συζήτηση - 2nd voting

2^ο σημείο αντιπαράθεσης

20:30-21:15



Background: Οι άτυπες μορφές parkinsonism είναι σχετικά σπάνιες & συνήθως ταξινομούνται στα parkinson plus σύνδρομα, με φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία.



Debate: Πρέπει στις περιπτώσεις άτυπου παρκινσονισμού να διερευνάται το ενδεχόμενο αυτοάνοσων κινητικών διαταραχών ή όχι και πόσο αυτό επηρεάζει τη θεραπευτική προσέγγιση;

20:30-20:35 Εισαγωγή - 1st voting

20:35-20:50 Ναι

Τάγαρης Γ.

20:50-21:05 Όχι

Στάθης Π.

21:05-21:10 Σχολιασμός

Σπανάκη Κ.

21:10-21:15 Συζήτηση - 2nd voting

Κεντρικό Αμφιθέατρο

21:15-21:30 ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ - ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΝΑΡΞΗ

Φαρδέλλος Σπύρος

Προέδρος Δημοτικού Συμβουλίου Σπετσών

Ηλιόπουλος Ιωάννης

Πρόεδρος Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ)

Τάκος Παναγιώτης

Υποστράτηγος, Διευθυντής 401 Γ.Σ.Ν.Α.

Κοτιλέας Παναγιώτης

Υποστράτηγος, Διευθυντής Υγειονομικού Γενικού Επιτελείου Στρατού

21:30-22:30 Δεξίωση Υποδοχής



Επιστημονικό Πρόγραμμα

Παρασκευή 13 Απριλίου 2018

ΠΡΩΪΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

08:45-14:45 Hosts: **Χαιρόπουλος Κ., Φιρινίδης Π.**

Αίθουσα Αγαλμάτων

08:45-09:45 3^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

*Με την ευγενική υποστήριξη και επιμέλεια της Ελληνικής
Ακαδημίας Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ.)*

Προεδρείο: **Ηλιόπουλος Ι.**



*Βασικές αρχές ανοσοπαθολογίας & παθογενετικοί μηχανισμοί
αυτοάνοσων παθήσεων του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος &
της Νευρομυϊκής Σύνταξης*

- Η ανοσοπαθολογία των αυτοάνοσων παθήσεων του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος
- Η ανοσοπαθολογία των διαταραχών της νευρομυϊκής σύνταξης

Ομιλητές: **Δημησιάνος Ν., Ζούβελου Β.**

Κεντρικό Αμφιθέατρο

09:45-11:15 2^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ

ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS

Προεδρείο: Κουτσόπετρας Π., Καραγεωργίου Κ.1^ο σημείο αντιπαράθεσης

09:45-10:30



Background: Η θυμεκτομή καίτοι επεμβατική μέθοδος και με όψιμο θεραπευτικό αποτέλεσμα, αποτελεί θεραπευτική λύση σε πολλές περιπτώσεις γενικευμένης μυασθένειας Gravis.



Debate: Πρέπει η θυμεκτομή να διενεργείται σε όλες τις περιπτώσεις γενικευμένης μυασθένειας Gravis προκειμένου να αποφευχθούν οι παρενέργειες της μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής ή μόνο ως έσχατη θεραπευτική επιλογή;

09:45-09:50 Εισαγωγή - 1st voting09:50-10:05 Πάντα
Στουραϊτης Γ.10:05-10:20 Έσχατη λύση
Φιρινίδης Π.10:20-10:25 Σχολιασμός
Παπαγιαννόπουλος Σ.10:25-10:30 Συζήτηση - 2nd voting



Κεντρικό Αμφιθέατρο

2^ο σημείο αντιπαράθεσης

10:30-11:15



Background: Οι θεραπευτικοί χειρισμοί στην εντοπισμένη οφθαλμική μυασθένεια εξακολουθούν να αποτελούν σημείο αντιπαράθεσης, καθώς η μακροχρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς το ανοσιακό status των ασθενών.



Debate: Πρέπει η θεραπευτική αντιμετώπιση στην οφθαλμική μυασθένεια να αρκείται στην κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων ή να στοχεύει σε αποτροπή εξέλιξης σε γενικευμένη μορφή της νόσου;

10:30-10:35

Εισαγωγή - 1st voting

10:35-10:50

Συμπτωματική θεραπεία
Καράκαλος Δ.

10:50-11:05

Συστηματική θεραπεία αποτροπής
Μπαϊρακτάρης Χ.

11:05-11:10

Σχολιασμός
Παπαγιαννόπουλος Σ.

11:10-11:15

Συζήτηση - 2nd voting

Κεντρικό Αμφιθέατρο

11:15-12:00 3^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ

CIDP

Προεδρείο - Σχολιασμός: **Ζαμπέλης Θ., Αγαθονίκου Α.**Σημείο αντιπαράθεσης

11:15-12:00



Background: Η έναρξη θεραπείας στη CIDP ενέχει πολλές προκλήσεις καθώς ελλοχεύει ο κίνδυνος αφενός μόνιμων νευρολογικών ελλειμμάτων αφετέρου δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών.



Debate: Ποια είναι η θεραπεία εκλογής για έναρξη αγωγής στη CIDP, εάν συνεκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα, την προοπτική, το κόστος και τις ανεπιθύμητες ενέργειες: τα στεροειδή ή η IVIG;

11:15-11:20

Εισαγωγή - 1st voting

11:20-11:35

Στεροειδή
Δωρής Σ.

11:35-11:50

IVIG
Γεωργάλα Μ.

11:50-11:55

Σχολιασμός
Γκέκας Γ.

11:55-12:00

Συζήτηση - 2nd voting12:00 - 12:30 **Διάλειμμα Καφέ**



Κεντρικό Αμφιθέατρο

12:30-13:15 ΔΟΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Κεντρικό Αμφιθέατρο

13:15-13:45 HOT TOPIC LECTURE

Προεδρείο: **Δερετζή Γ.**

Η σκοτεινή πλευρά της Πολλαπλής Σκλήρυνσης: νόσηση και γνωσιακή αποκατάσταση
Celius E.G.

Κεντρικό Αμφιθέατρο

13:45-14:45 1st HOT TOPIC SESSION IN MS



**ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ:
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ & MIMICS**
Προεδρείο: **Βλαϊκίδης Ν., Ωρολογάς Α.**

Background: Η διάγνωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης δεν είναι πάντα εύκολη υπόθεση. Τα διαρκώς αναθεωρούμενα διαγνωστικά κριτήρια σκοπό έχουν την ταχύτερη διάγνωση, με διατήρηση των υψηλών ποσοστών ευαισθησίας και ειδικότητας. Στην κλινική πράξη όμως, πάντα θα υπάρχουν διαγνωστικές προκλήσεις και διλήμματα.

13:45-13:50 Εισαγωγή

13:50-14:05 **1st hot topic**
Ο ασθενής με έναρξη άτυπων εκδηλώσεων: διαγνωστικές ολιγωρίες και συνήθη λάθη
Κωσταδήμα Β.

14:05 - 14:20 **2nd hot topic**
Ο ασθενής με συν-νοσηρότητες: διαγνωστικές δυσκολίες
Ευαγγελοπούλου Μ.Ε.

Κεντρικό Αμφιθέατρο

- 14:20-14:35 **3rd hot topic**
MS mimics: ποια είναι, διαφοροδιαγνωστικά tips από την MS και τι συνεπάγεται η λάθος διάγνωση και θεραπεία;
Κούτλας Ε.
- 14:35-14:45 Σχολιασμός - Συζήτηση
- 14:45-16:00 **Μεσημβρινή διακοπή - Ελαφρύ Γεύμα**

ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 16:00-21:15 Hosts: **Ντόσκας Τ., Στουραϊτης Γ.**

Αίθουσα Αγαλμάτων

16:00-17:15 4^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

Με την ευγενική υποστήριξη και επιμέλεια της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ.)

Προεδρείο: **Ηλιόπουλος Ι.**



Η ανοσοβιολογία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης και των variants

- Οι εξωγενείς παράγοντες, η επίδραση & η εκτροπή
- Ο ρόλος της φυσικής & επίκτητης ανοσίας, τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός & η μικρογλοία
- Η φλεγμονή, η εκφύλιση, η απομυελίνωση & η επαναμυελίνωση
- Τα κανάλια ύδατος, οι υποδοχείς και η δημιουργία αντισωμάτων
- Η ανοσολογική μνήμη & τι μετατρέπει ένα μονοφασικό επεισόδιο σε χρόνια νόσο

Ομιλητής: **Κυλιντηρέας Κ.**



Κεντρικό Αμφιθέατρο

17:15-18:00 4^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ



ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - Ι: ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ & ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Προεδρείο: Μυλωνάς Ι., Παπαθανασόπουλος Π.

Σημείο αντιπαράθεσης

Background: Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των επιστημόνων σχετικά με το ρόλο της φλεγμονής και της νευροεκφύλισης και της μεταξύ τους σχέσης στην παθολογία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.



Debate: Είναι τελικά η νευροεκφύλιση αποτέλεσμα της φλεγμονής, ως επιγενόμενο μίας στρεβλής ανοσολογικής απάντησης της επίκτητης ανοσίας ή αποτελεί αυτοτελές συστατικό της νόσου, που προκαλεί έκκριση αυτοαντιγόνων και δευτεροπαθή αυτοανοσία; Διαφορετικά, είναι η παθογένεση της νόσου μία διαδικασία «outside in» ή «inside out»;

17:15-17:20 Εισαγωγή - 1st voting

17:20-17:35 "Outside in" pathology
Παπαδόπουλος Δ.

17:35-17:50 "Inside out" pathology
Πελίδου Ε.

17:50-17:55 Σχολιασμός
Κυλιντηρέας Κ.

17:55-18:00 Συζήτηση - 2nd voting

Κεντρικό Αμφιθέατρο

18:00-18:45 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

18:45 - 19:15 Διάλειμμα Καφέ

Κεντρικό Αμφιθέατρο

19:15-20:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Κεντρικό Αμφιθέατρο

20:00-20:30 ΕΠΙΚΑΙΡΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Ντόσκας Τ.**

Εμβόλια και Νευρικό Σύστημα: η παραπληροφόρηση, η υπερβολή, η αντιεμβολιαστική υστερία και οι επιπτώσεις τους

Τσιόδρας Σ.

Κεντρικό Αμφιθέατρο

20:30-21:15 ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Προεδρείο: **Φάκας Ν.**

Αυτοάνοσα νοσήματα: από την παθογένεια στη θεραπεία
Σφηκάκης Π.



Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 14 Απριλίου 2018

ΠΡΩΪΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

08:45-14:30 Hosts: Φάκας Ν., Γκρίνιας Β.

Αίθουσα Αγαλμάτων

08:45-09:45 5^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ



Βασικά και χρηστικά μαθήματα νευροακτινολογίας για τους κλινικούς Νευρολόγους

Προεδρείο: Τούλας Π.

- Βασικές έννοιες φυσικής που διέπουν τη λειτουργία του Μαγνητικού Τομογράφου
- Επεξήγηση των αρχών λειτουργίας των ακολουθιών λήψης
- Η απεικόνιση φλεγμονωδών βλαβών εγκεφάλου & νωτιαίου μυελού στις συμβατικές ακολουθίες MRI και η συμβολή των νέων απεικονιστικών τεχνικών
- Διαφοροδιαγνωστικά tips στην απεικόνιση φλεγμονωδών & απομυελινωτικών εστιών στην MRI

Ομιλητές: Τούλας Π., Πούλου Λ.

Κεντρικό Αμφιθέατρο

09:45-11:15 5^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ



ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - II:

- ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ & Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
- ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΤΟ 2018

Προεδρείο: Παπαθανασόπουλος Π., Κονιτσιώτης Σ.

1^ο σημείο αντιπαράθεσης

09:45-10:30



Background: Η ύπαρξη απομυελινωτικών βλαβών στο Νωτιαίο Μυελό είναι πολύ συχνή στους ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση, συνιστώντας παράλληλα έναν πολύ επιβαρυντικό προγνωστικό δείκτη. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη συνήθη κλινική πρακτική, σε καμία RCT το φορτίο των εστιών στην MRI του Νωτιαίου Μυελού δεν αποτελεί καταληκτικό σημείο. Από την άλλη, νέοι βιολογικοί δείκτες, όπως τα Neurofilaments (NfIs), αποκτούν όλο και μεγαλύτερο ρόλο ως έμμεσοι δείκτες αξονότμησης και νέα εμπορικά διαθέσιμα panels αναπτύσσονται διαρκώς.



Debate: Πρέπει η MRI Νωτιαίου Μυελού να αποτελέσει επιπλέον παράμετρο αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία στις RCTs και είναι αυτό εφικτό ή είναι προτιμότερη η χρήση των NfIs ως δείκτη αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας;

09:45-09:50 Εισαγωγή - 1st voting

09:50-10:05 S.C. MRI
Φάκας Ν.

10:05-10:20 Neurofilaments
Παντζαρής Μ.

10:20-10:25 Σχολιασμός
Ηλιόπουλος Ι.

10:25 - 10:30 Συζήτηση - 2nd voting



Κεντρικό Αμφιθέατρο

2^ο σημείο αντιπαράθεσης

10:30-11:15



Background: Το οπλοστάσιο των θεραπειών για την Πολλαπλή Σκλήρυνση διαρκώς εμπλουτίζεται με νέα φάρμακα. Οι νέες θεραπείες, με βάση τα αποτελέσματα των RCTs, έχουν υψηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας, ο δε μηχανισμός δράσης τους είναι πολύ πιο ειδικός και στοχευμένος.



Debate: Υπό το πρίσμα των νεότερων θεραπευτικών δεδομένων, το αιώνιο debate επανέρχεται πάντα επίκαιρο: Induction vs Escalation.

10:30-10:35

Εισαγωγή - 1st voting

10:35-10:50

Induction therapy
Αναγνωστούλη Μ.

10:50-11:05

Escalation therapy
Σπανάκη Κ.

11:05-11:10

Σχολιασμός
Δερετζή Γ.

11:10-11:15

Συζήτηση - 2nd voting

Κεντρικό Αμφιθέατρο

11:15-12:00 ΔΟΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

12:00-12:30 Διάλειμμα Καφέ

Κεντρικό Αμφιθέατρο

12:30-13:15 ΔΟΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Κεντρικό Αμφιθέατρο

13:15-14:30 2nd HOT TOPIC SESSION IN MS



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ: ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ & ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Προεδρείο: Παπαδημητρίου Α., Φάκας Ν.

Background: Ο αριθμός των διαθέσιμων θεραπειών στην Πολλαπλή Σκλήρυνση έχει αυξηθεί θεαματικά τα τελευταία χρόνια και νέα φάρμακα, με ενδείξεις πλέον και στις προϊούσες μορφές, είναι προ των πυλών. Το γεγονός αυτό εμπλουτίζει τις θεραπευτικές μας επιλογές αλλά ταυτόχρονα καθιστά τους θεραπευτικούς χειρισμούς πιο πολύπλοκους και απαιτητικούς. Τρία καυτά θεραπευτικά ζητήματα απαιτούν καίριες τοποθετήσεις.

13:15-13:20 Εισαγωγή

13:20-13:40 **1st hot topic**

Επιθετική Πολλαπλή Σκλήρυνση: πως ορίζεται; Διαφοροποιείται από την υψηλής ενεργότητας νόσο και πως αντιμετωπίζεται;
Ντόσκας Τ.

13:40-14:00 **2nd hot topic**

Προϊούσες μορφές Πολλαπλής Σκλήρυνσης: είναι πανάκεια και μονόδρομος τα νέα φάρμακα με την αντίστοιχη ένδειξη; Πως τις διαχειριζόμαστε μέχρι να είναι διαθέσιμα και τι άλλες θεραπευτικές επιλογές έχουμε;
Νικολάου Γ.

14:00-14:20 **3rd hot topic**

Αλλαγή θεραπειών: κίνδυνοι, αλληλεπιδράσεις, ασφαλείς τακτικές αλλαγής και αναπάντητα ερωτήματα, με έμφαση στις νέες θεραπείες.
Δαρδιώτης Ε.

14:20-14:30 Σχολιασμός - Συζήτηση

14:30 - 16:15 Μεσημβρινή διακοπή



ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

16:15-21:30 Hosts: **Φάκας Ν., Ντόσκας Τ.**

Αίθουσα Αγαλμάτων

16:15-17:30 6^ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ



Η κριτική αξιολόγηση των Κλινικών Μελετών

Προεδρείο: **Κονιτσιώτης Σ.**

- Τα είδη & η οργάνωση των κλινικών μελετών
- Βασικές στατιστικές έννοιες (απόλυτη & σχετική μείωση κινδύνου, συμπεριφορά σκέλους placebo, NNTs)
- Τα “ψιλά γράμματα” των δημοσιευμένων κλινικών μελετών & τι πρέπει να προσέχει ο “υποψιασμένος αναγνώστης”
- Η ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι μετα-αναλύσεις & οι αναλύσεις δικτύου

Ομιλητές: **Μητσικώστας Δ., Ζιντζαράς Η.**

Κεντρικό Αμφιθέατρο

17:30-18:15 6^η ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗΣ

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - III:
ΑΜΕΣΗ & ΕΜΜΕΣΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, LONG-TERM & REAL WORLD DATA
Προεδρείο: Μητσικώστας Δ., Ζιντζαράς Η.

Σημείο αντιπαράθεσης

17:30-18:15



Background: Η ιεράρχηση των πηγών της evidence-based medicine τοποθετεί τις συστηματικές μετα-αναλύσεις και τις αναλύσεις δικτύου στην κορυφή της πυραμίδας από πλευράς αξιοπιστίας.



Debate: Είναι τελικά τα αποτελέσματά τους αρκετά ώστε να μας παρέχουν επαρκή εικόνα για τη συγκριτική αποτελεσματικότητα των θεραπειών στην Πολλαπλή Σκλήρυνση ή η σύγκριση με βάση τα real-world data και τη χρήση propensity ή άλλων matching scores απηχεί περισσότερο την πραγματικότητα?

17:30-17:35

Εισαγωγή - 1st voting

17:35-17:50

Συστηματικές μετα-αναλύσεις
Αρτεμιάδης Α.

17:50-18:05

Real-life data μετα-αναλύσεις
Κωνσταντινίδης Θ.

18:05-18:10

Σχολιασμός
Lorscheider J., Δαρδιώτης Ε.

18:10-18:15

Συζήτηση - 2nd voting**18:15 - 18:45 Διάλειμμα Καφέ**



Κεντρικό Αμφιθέατρο

18:45-20:40 3rd HOT TOPIC SESSION IN MS



ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ & ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ: ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ, ΑΝΑΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ, ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Προεδρείο: **Milonas I., Kappos L.**

Background: Το τοπίο στην Πολλαπλή Σκλήρυνση μεταβάλλεται ταχύτατα, τόσο σε επίπεδο κλινικής έρευνας όσο και σε επίπεδο θεραπευτικής και πρακτικής εφαρμογής. Πως προδιαγράφεται το μέλλον και πόσο διαφορετικές θα είναι οι προσεγγίσεις μας σε τρία χρόνια από τώρα; Μία σύντομη αναδρομή στο παρελθόν και τρεις «καυτές» διαφαινόμενες εξελίξεις.

18:45-19:00 Introduction: a quick flash back to the last 25 exciting years.

A strong stockpile for an even more promising future

Milonas I.

19:00-19:30 Novel therapies in MS: the challenge of choice



Kappos L.

19:30-20:00 The absolute turnover in clinical trial design: from RCTs to pragmatic trials and observational studies



Lorscheider J.

20:00-20:30 Cell-based therapeutic strategies in MS: present and future



Karussis D.

20:30-20:40 Σχολιασμός - Συζήτηση

Κεντρικό Αμφιθέατρο

20:40-21:20 NEURO BATTLE



Προετοιμασία - Συντονισμός: Φάκας Ν.



Διαγωνισμός γνώσεων & ταχύτητας απαντήσεων μεταξύ δύο ομάδων, σε ερωτήσεις κλινικού ενδιαφέροντος επί της θεματολογίας του Συμποσίου

Κριτές: Ντόσκας Τ., Κουτσόπετρας Π., Χαιρόπουλος Κ.

Διαγωνιζόμενες ομάδες

Ειδικευόμενοι Στρατιωτικών Νοσοκομείων
Commander in chief: Νικολάου Γ.

Ειδικευόμενοι Πανεπιστημιακών Κλινικών & Κλινικών του ΕΣΥ
Commander in chief: Τάγαρης Γ.

21:20 - 21:30 Λήξη Συμποσίου - Αποτίμηση - Βραβεύσεις



Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

C

Celius Elisabeth Gulowsen 20, 38
*Professor of Neurology, University of Oslo
Ullevål & Institute of Health and Society
Oslo University Hospital, Neurology Dept,
Oslo, Norway*

K

Kappos Ludwig 30
*Professor of Neurology and Chair,
Research Group Leader, Clinical
Neuroimmunology and Neurobiology,
University Hospital Basel, Basel, Switzerland*

Karussis Dimitrios 30, 37
*Professor of Neurology, Head of the
Hadassah Neuroimmunology / MS Center
and Cell Therapies, President of the Israeli
Society of Neuroimmunology, Hadassah
University Hospital, Jerusalem, Israel*

L

Lorcheider Johannes 29, 30
*Neurologist, University Hospital Basel,
Department of Neurology, Basel, Switzerland*

A

Αγαθονίκου Αλέξανδρος 19
*Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ,
Νευρολογική Κλινική, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών ΚΑΤ, Αθήνα*

Αλεξόπουλος Χαράλαμπος 13
*Νευροανοσολόγος, Μονάδα
Νευροανοσολογίας, Εργαστήριο
Παθολογικής Φυσιολογίας,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα*

Αναγνωστούλη Μαρία 26, 37
*Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Εργαστήριο
Ανοσογενετικής, Α΄ Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο
Νοσοκομείο, Αθήνα*

Αρτεμιάδης Αρτέμιος 29
*Νευρολόγος, Νευρολογική Κλινική,
Νοσοκομείο «ΝΙΜΤΣ», Επιστημονικός
Συνεργάτης, Ιατρική Σχολή, Εθνικό &
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα*

B

Βεργίνης Παναγιώτης 12
*Ερευνητής Γ΄, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών
Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών,
Εργαστήριο Αυτοανοσίας και Φλεγμονής,
Αθήνα*

Βλαϊκίδης Νικόλαος

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας,
 Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
 Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Γ

Γεωργάλα Μαρία

Νευροφυσιολόγος, Διευθύντρια,
 Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο
 Αθηνών «Metropolitan», Αθήνα

Γκέκας Γεώργιος

Τ. Συντονιστής Διευθυντής, Νευρολογική
 Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας
 «Αγ. Παντελεήμων», Αθήνα

Γκρίνιαν Βασίλειος

Αναπληρωτής Διευθυντής, Νευρολογική
 Κλινική, Ν.Ν.Α., Αθήνα

Δ

Δαρδιώτης Ευθύμιος 27, 29, 37

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας,
 Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
 Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
 Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

Δερετζή Γεωργία 20, 26

Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
 Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
 «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Δημησιάνος Νικόλαος

Νευρολόγος, MD, PhD, Κέρκυρα

Δωρής Στυλιανός 19

Διευθυντής, Β' Νευρολογική Κλινική και
 Εργαστήριο ΗΜΓ & Προκλητών Δυναμικών,
 Ευρωκλινική Αθηνών, Αθήνα

20 Ε

Ευαγγελοπούλου Μαρία

Ελευθερία

20, 37, 38

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας,
 Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό
 Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή
 Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο
 Νοσοκομείο, Αθήνα

Ζ

19 Ζαμπέλης Θωμάς 19

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας,
 Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό
 Πανεπιστήμιο Αθηνών, Εργαστήριο
 Ηλεκτρομυογραφίας & Κλινικής
 Νευροφυσιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή
 Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο
 Νοσοκομείο, Αθήνα

Ζιντζαράς Ηλίας 28, 29

Καθηγητής Βιομετρίας - Βιομαθηματικών,
 Διευθυντής, Εργαστήριο Βιομαθηματικών,
 Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
 Institute for Clinical Research & Health Policy
 Studies and Sackler School of Graduate
 Biomedical Sciences, Tufts University School
 of Medicine, Boston, MA, USA

Ζούβελου Βασιλική 16

Νευρολόγος, Α' Πανεπιστημιακή
 Νευρολογική Κλινική, Εθνικό &
 Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
 Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα



H

Ηλιόπουλος Ιωάννης 15, 16, 21

Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,
Πρόεδρος Ελληνικής Ακαδημίας
Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ)

K

Καραγεωργίου Κλημεντίνη 17

Νευρολόγος, Ψυχίατρος, Διευθύντρια,
Νευρολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών,
Αθήνα

Καράκαλος Δημήτριος 18

Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Κονιτσιώτης Σπυρίδων 13, 25, 28, 38

Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική
Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Κοτιλέας Παναγιώτης 15

Υποστράτηγος, Διευθυντής Υγειονομικού
Γενικού Επιτελείου Στρατού

Κούτλας Ευάγγελος 21

Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Κούτσης Γεώργιος 14, 38

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας-
Νευρογενετικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό &
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Μονάδα Γενετικής Νευρικού Συστήματος,
Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική,
Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Κουτσόπετρας Πέτρος 12, 17, 31

Γενικός Αρχίατρος, Διευθυντής, Νευρολογική
Κλινική, 424 Γ.Σ.Ν.Ε., Αθήνα

Κυλινθηρέας Κωνσταντίνος 21, 22, 38

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας-
Νευροανοσολογίας, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Εργαστήριο Νευροανοσολογίας,
Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική,
Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Κωνσταντινίδης Θεόδωρος 29

Νευρολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής
Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

Κωσταδήμα Βασιλική 20

Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Ιωαννίνων, Ιωάννινα

M

Μητσικώστας Δήμος-Δημήτριος 28, 29, 38

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
Αθήνα

Μπαϊρακτάρης Χρυσόστομος
Νευρολόγος, MD, PhD,
τ. Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής
401 Γ.Σ.Ν.Α., Καστοριά

Μποσταντζοπούλου Σεβαστή
Καθηγήτρια Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Διευθύντρια, Γ' Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο
«Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Μυλωνάς Ιωάννης
Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

N

Νικολάου Γεώργιος
Επιμελητής, Νευρολογική Κλινική,
NIMTΣ, Αθήνα

Ντόσκας Τριαντάφυλλος
Αντιπλοίαρχος (ΥΙ) ΠΝ, Διευθυντής,
Νευρολογική Κλινική, Ν.Ν.Α., Αθήνα

Π

Παντζαρής Μάριος
Ανώτερος Νευρολόγος, Διευθυντής,
Γ' Νευρολογική Κλινική, Αναπληρωτής
Καθηγητής, Σχολή Μοριακής Ιατρικής,
Ινστιτούτο Νευρολογίας & Γενετικής, Κύπρος

Παπαγιαννόπουλος Σωτήριος
Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Γ' Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο
«Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

18 Παπαδημητρίου Αλέξανδρος
Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική
Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

13 Παπαδημητρίου Δήμητρα
Νευρολόγος, MD, PhD, Διευθύντρια,
Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αθηνών
“Ερρίκος Ντυνάν”, Αθήνα

Παπαδόπουλος Δημήτριος
Νευρολόγος- Νευροανοσολόγος, MD, PhD,
FEBN, Διευθυντής, Νευρολογικό Τμήμα,
Υπεύθυνος Ιατρείου Πολλαπλής
Σκλήρυνσης, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών-
Κλινική Παλαιού Φαλήρου, Αθήνα

Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης
Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών,
τ. Πρόεδρος, Ελληνικής Ακαδημίας
Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ)

Πελίδου Εριέττα Συγκλητή
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

25 Πούλου Λουκία
Ιατρός Ακτινοδιαγνώστης,
Τμήμα Απεικόνισης και Επεμβατικής
Ακτινολογίας, Νοσοκομείο «ΙΑΣΩ», Αθήνα

Σ

Σπανάκη Κλειώ
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης,
Νευρολογική Κλινική, Περιφερειακό
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Ηρακλείου, Κρήτη



Στάθης Παντελής

Διευθυντής, Νευρολογικό Τμήμα και
Κέντρο Κινητικών Διαταραχών & νόσου
Parkinson, Νοσοκομείο «Mediterraneo»,
Αθήνα

Στουραϊτης Γεώργιος

17, 21

Αναπληρωτής Διευθυντής,
Νευρολογική Κλινική, 401 Γ.Σ.Ν.Α., Αθήνα

Σφηκάκης Πέτρος

Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό &
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Διευθυντής, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική & Μονάδα Ρευματολογίας,
Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Πρόεδρος,
Ιατρική Σχολή Εθνικό & Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

T

Τάγαρης Γεώργιος

14, 31

Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»,
Αθήνα

Τάκος Παναγιώτης

15

Υποστράτηγος, Διευθυντής 401 Γ.Σ.Ν.Α.

Τζάρτος Ιωάννης

13

Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος,
Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης, Εργαστήριο
Μοριακής Νευροβιολογίας και Ανοσολογίας,
Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Υπεύθυνος
Διαγνωστικού & Ερευνητικού Εργαστηρίου
«Τζάρτος ΝευροΔιαγνωστική», Αθήνα

14 Τούλας Παναγιώτης

24

Ακτινοδιαγνωστής- Νευροακτινολόγος,
Διευθυντής, Τμήμα Νευροαπεικόνισης,
Βιοϊατρική Αθηνών, Επιστημονικός
Συνεργάτης, Εθνικό & Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Τσιμούρτου Βασιλική

14

Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Γ΄ Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»,
Θεσσαλονίκη

Τσιόδρας Σωτήριος

23

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή, Εθνικό &
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

Φ

Φάκας Νικόλαος

**12, 33, 24, 25,
27, 28, 31**

Γενικός Αρχίατρος, Διευθυντής,
Νευρολογική Κλινική, 401 Γ.Σ.Ν.Α., Αθήνα

Φιρινίδης Παύλος

16, 17

Επιμελητής, Νευρολογική Κλινική,
424 Γ.Σ.Ν.Ε., Αθήνα

X

Χαιρόπουλος Κωνσταντίνος

12, 16, 31

Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ,
Νευρολογική Κλινική, ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

Ω

Ωρολογάς Αναστάσιος

20

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Πρόγραμμα Δορυφορικών Ομιλιών

Παρασκευή 13 Απριλίου 2018

Κεντρικό Αμφιθέατρο

12:30-13:15 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

MERCK

Προεδρείο: **Παπαδημητρίου Α.**

Εξατομικευμένη θεραπεία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Ποιοι είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες που πρέπει να λάβουμε υπόψη;

Παπαδόπουλος Δ.

18:00-18:45 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Roche

RMS & PPMS: 2 Διακριτά Κλινικά Νοσήματα;

Προεδρείο: **Karussis D.**

Εισαγωγή

Υπέρ

Ευαγγελοπούλου Μ.Ε.

Κατά

Δαρδιώτης Ε.

Συζήτηση & Σχολιασμός

19:15-20:00 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

NOVARTIS

Προεδρείο: **Αναγνωστούλη Μ.**

Η αξία των Real World Evidence Data στην καθημέρα κλινική πράξη. Η ελληνική εμπειρία με τη φινγκολιμόδη

Παπαδημητρίου Δ.



Σάββατο 14 Απριλίου 2018

Κεντρικό Αμφιθέατρο

11:15-12:00 ΔΟΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

SANOFI GENZYME 

Raising the bar in MS Treatment: What Really Matters

Chair: **Mitsikostas D.**

Quality of Life as a prominent therapeutic goal

Konitsiotis S.

Patient Perspective in Quality of Life: The impact of underrated aspects

Celius E.G.

12:30-13:15 ΔΟΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

 **GENESIS**
pharma

Κρίσιμες αποφάσεις στη θεραπευτική της Πολλαπλής Σκλήρυνσης
Πρόεδρος: **Κυλιντηρέας Κ.**

Ποια είναι τα κριτήρια επιλογής θεραπείας έναρξης; Τα δεδομένα του Φουμαρικού Διμεθυλεστέρα

Κούτσης Γ.

Ποιο είναι το κατάλληλο θεραπευτικό παράθυρο για τη χορήγηση του Natalizumab;

Ευαγγελοπούλου Μ.Ε.

TECFIDERA

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΑΞΙΖΕΙ



 **Tecfidera**
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

**ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ
ΣΗΜΕΡΑ**

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος TECFIDERA: Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 52-55 του εντύπου.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

 **Biogen**

Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesishpharma.com
www.genesishpharma.com

 **GENESIS**
pharma



Επιστημονικές Πληροφορίες

Ομιλίες/Παρουσιάσεις - Τεχνική Γραμματεία

Δήλωση Συμφερόντων

Σύμφωνα με την εγκύκλιο του ΕΟΦ, όλοι οι ομιλητές που συμμετέχουν σε επιστημονικές εκδηλώσεις αντί της έγγραφης δήλωσης συμφερόντων θα πρέπει να αναφέρονται στην ομιλία τους, στη δεύτερη διαφάνεια της παρουσίασής τους (μετά ακριβώς από την πρώτη διαφάνεια η οποία αναφέρει τον τίτλο της ομιλίας τους), σε οποιαδήποτε σύγκρουση συμφερόντων αναφορικά με τους χορηγούς του Συμποσίου.

Διάρκεια Ομιλιών

Ο χρόνος των ομιλιών θα πρέπει να τηρείται αυστηρά τόσο από τους ομιλητές όσο και από τους προεδρεύοντες και συντονιστές έτσι ώστε να μην στερείται από τους επόμενους ομιλητές και να διασφαλίζεται η ροή του προγράμματος.

Παράδοση Ομιλιών/Παρουσιάσεων

Όλοι όσοι συμμετέχουν με ομιλία - παρουσίαση παρακαλούνται να παραδώσουν το υλικό της παρουσίασης τους (σε PowerPoint με USB/CD/DVD) στην Τεχνική Γραμματεία που θα λειτουργεί εντός της συνεδριακής αίθουσας τουλάχιστον 1 ώρα πριν την έναρξη της επιστημονικής ενότητας (προς επιβεβαίωση της λειτουργίας του ή/και προς επιδιόρθωση τεχνικών προβλημάτων).

Ηλεκτρονικές Εξετάσεις Ειδικευομένων

Στη διάρκεια του Συμποσίου θα διεξάγονται εξετάσεις των ειδικευόμενων Ιατρών του Συμποσίου επί της θεματολογίας του Συμποσίου μέσω ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου.

Οι ερωτήσεις θα αναρτώνται μετά το τέλος κάθε επιστημονικής ενότητας στην εφαρμογή **Neurology Symposium2018**.

Οι ειδικευόμενοι Ιατροί θα καταχωρούν το barcode που έλαβαν κατά την εγγραφή τους και θα απαντούν στις ερωτήσεις. Ο χρόνος που θα έχουν για την ολοκλήρωση της εξέτασης είναι 15 λεπτά.

Θα υπάρχει δυνατότητα η εξέταση να πραγματοποιηθεί και από το internet corner που βρίσκεται στο χώρο της Γραμματείας.

Οι 3 συμμετέχοντες που θα συγκεντρώσουν τη μεγαλύτερη βαθμολογία από τις εξετάσεις θα έχουν δωρεάν εγγραφή, διαμονή και μετακίνηση σε Συνέδρια που θα πραγματοποιηθούν στο Εξωτερικό.

Οι **Ηλεκτρονικές Εξετάσεις Ειδικευομένων** και τα έπαθλα του διαγωνισμού είναι ευγενική χορηγία της **MERCK**

Webcasting

Το βιντεοσκοπημένο υλικό των ομιλιών με ταυτόχρονη προβολή των παρουσιάσεων (ppt) θα διατίθεται για αναμετάδοση μέσω της Ηλεκτρονικής Εφαρμογής **Neurology Symposium 2018**.

Μετά το πέρας του Συμποσίου το υλικό θα αποθηκευτεί, θα κωδικοποιηθεί και θα είναι διαθέσιμο προς όλους τους εγγεγραμμένους συμμετέχοντες για παρακολούθηση σε δεύτερο χρόνο.



Η αναμετάδοση μέσω της Ηλεκτρονικής Εφαρμογής **Neurology Symposium 2018** είναι ευγενική χορηγία της **SANOFI GENZYME**



Application: Neurology Symposium 2018

Για μεγαλύτερη διευκόλυνση και άμεση πλοήγηση στο Επιστημονικό Πρόγραμμα του Συμποσίου όλοι οι συμμετέχοντες μπορούν να έχουν πρόσβαση στο Ηλεκτρονικό Πρόγραμμα **“Neurology Symposium 2018”**.

Κατεβάστε στη συσκευή σας την ηλεκτρονική εφαρμογή **Neurology Symposium 2018** από το App Store ή Google Play, προκειμένου να εξασφαλίσετε την ενεργό συμμετοχή σας και να βοηθήσετε στην ομαλή διεξαγωγή του Συμποσίου.



Κατεβάζοντας την εφαρμογή **“Neurology Symposium 2018”** οι συμμετέχοντες μπορούν να έχουν πρόσβαση σε όλες τις πληροφορίες του επιστημονικού προγράμματος.

- » Δείτε το Ηλεκτρονικό Πρόγραμμα του Συμποσίου
- » Διαμορφώστε το δικό σας πρόγραμμα
- » Αναζητήστε τους Ομιλητές
- » Αξιολογήστε όλες τις ενότητες του Επιστημονικού Προγράμματος
- » Υποβάλλετε τις ερωτήσεις σας στους ομιλητές
- » Ψηφίστε στις τηλε-ψηφοφορίες
- » Υποβάλλετε τις απαντήσεις σας στις ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής (ειδικευόμενοι) και στους live διαγωνισμούς
- » Δείτε πληροφορίες για μετακινήσεις, ξενοδοχεία, δρομολόγια πλοίων, σημεία ενδιαφέροντος, χάρτες.

Η ηλεκτρονική εφαρμογή **Neurology Symposium 2018** είναι ευγενική χορηγία της **SANOFI GENZYME**



Αθόρυβη ΔΥΝΑΜΗ

Για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα
διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

Once-daily 
AUBAGIO[®]
(teriflunomide) 14 mg tablets

SANOFI GENZYME 

Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα,
Τηλ.: 210-9001830/888, Fax 210-9944062, www.sanofi.com

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου



Γενικές Πληροφορίες

Τόπος Διεξαγωγής



Ίδρυμα Αναργύρειος και Κοργιαλένειος Σχολή

18050 Σπέτσες, Ελλάδα

τηλ.: +30 22980 72206

website: www.akss.gr

Ημερομηνίες Διεξαγωγής

Έναρξη Εργασιών: Πέμπτη, **12 Απριλίου 2018** Ώρα: 17:00

Λήξη Εργασιών: Σάββατο, **14 Απριλίου 2018** Ώρα: 21:30

Επίσημη Γλώσσα

Η επίσημη γλώσσα του Συνεδρίου είναι η **Ελληνική**.

Δεν προβλέπεται η ταυτόχρονη διερμηνεία των εισηγήσεων των προσκεκλημένων ομιλητών από τα αγγλικά στα ελληνικά.

Μοριοδότηση

Χορηγούνται 21 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME- CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο.

Εγγραφές

Κατηγορία	Κόστος
Ειδικευμένοι	100,00 €
Ειδικευόμενοι	80,00 €
Μέλη της Επιστημονικής Ένωσης Υγειονομικών Ενόπλων Δυνάμεων	Δωρεάν
Νοσηλεύτές/ Φοιτητές	Δωρεάν

Η εγγραφή περιλαμβάνει:

- ▶ Παρακολούθηση του επιστημονικού προγράμματος
- ▶ Επίσκεψη στον Εκθεσιακό Χώρο
- ▶ Συνεδριακό Υλικό (έντυπο υλικό του συμποσίου, ταυτότητα εισόδου)
- ▶ Πιστοποιητικό παρακολούθησης
- ▶ Χρήση της ηλεκτρονικής εφαρμογής *Neurology Symposium 2018*

Κονκάρδες

Με την παραλαβή του υλικού όλοι οι συμμετέχοντες θα λάβουν την ονομαστική τους κονκάρδα που θα φέρει ένα μοναδικό barcode. Οι κονκάρδες με το barcode θα πρέπει να σαρώνονται στο ειδικό μηχάνημα πριν από την είσοδο και κατά την έξοδο από τη συνεδριακή αίθουσα, για να καταγράφονται οι ώρες παρακολούθησης.

Σύμφωνα με την εγκύκλιο του ΕΟΦ, είναι υποχρεωτική η παρακολούθηση **ποσοστού 60% επί των συνολικών ωρών** του επιστημονικού προγράμματος για την παραλαβή της Βεβαίωσης Παρακολούθησης. Η επίδειξη της κονκάρδας θα είναι απαραίτητη καθ' όλη τη διάρκεια του Συμποσίου (καθώς και η παράδοση της για την παραλαβή της Βεβαίωσης Παρακολούθησης).

Οι κονκάρδες με το barcode:

- Είναι μοναδικές και δεν μπορούν να αντικατασταθούν.
- Θα γίνει χορήγηση ανάλογου αριθμού μορίων, βάσει των ωρών συμμετοχής- παρακολούθησης των εργασιών σύμφωνα με τις οδηγίες του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου.
- Στην καταμέτρηση των ωρών δεν προσμετρούνται οι Δορυφορικά Ομιλίες και τα διαλείμματα.

Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης

Όλοι οι συμμετέχοντες θα κληθούν να συμπληρώσουν (ανώνυμα) και να παραδώσουν στη Γραμματεία με το πέρας του Συμποσίου, το σχετικό Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης (που βρίσκεται στο έντυπο υλικό του Συμποσίου). Το ερωτηματολόγιο θα πρέπει να παραδοθεί συμπληρωμένο στη Γραμματεία μετά τη λήξη του επιστημονικού προγράμματος, το Σάββατο, 14 Απριλίου 2018.

Η αξιολόγηση πραγματοποιείται και ηλεκτρονικά κατεβάζοντας τη Δωρεάν Εφαρμογή **"Neurology Symposium2018"**, συμβατή με κάθε ηλεκτρονική συσκευή.

Βεβαιώσεις Παρακολούθησης

Οι μοριοδοτούμενες Βεβαιώσεις Παρακολούθησης θα δοθούν στους συμμετέχοντες από την Γραμματεία με το πέρας του Συμποσίου. Για την παραλαβή τους είναι απαραίτητη η παράδοση του συμπληρωμένου Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης.



Εναλλακτικά θα έχετε τη δυνατότητα να κατεβάσετε μόνοι σας ηλεκτρονικά το Πιστοποιητικό Παρακολούθησης του Συμποσίου μέσω της ηλεκτρονικής εφαρμογής **"Neurology Symposium2018"** με την πληκτρολόγηση του προσωπικού σας barcode που θα λάβετε κατά την εγγραφή σας στη γραμματεία.

Η παραλαβή της Βεβαίωσης θα είναι δυνατή μετά από ικανοποιητική συμμετοχή (αυστηρά τουλάχιστον 60% του συνόλου του προγράμματος) και συμπλήρωση του δικτυακού ερωτηματολογίου αξιολόγησης.

Οργανωτικό-Συντονιστικό Γραφείο/ Γραμματεία



Συνεδριακή Α.Ε./Conferre S.A.: *"The art of Bringing People Together"*

Λεωφ. Σταύρου Νιάρχου, Θέση Μάρες, 455 00 Ιωάννινα,

Τηλ: +30 26510 68610, Fax: +30 26510 68611

E-mail: info@conferre.gr, Website: www.conferre.gr



ΕΔΡΑΙΩΜΕΝΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ¹⁻³

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ **152.500** ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ⁴

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ **487.000** ΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ⁴



ΤΥSad/01.2017

Βιβλιογραφία:

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910. **2.** Butzkueven H, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(11):1190-1197. **3.** Tysabri Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος **4.** Foley J et al. Poster presented atECTRIMS 2016. P.1229, (<http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145912/john.foley.long-term.safety.of.natalizumab.treatment.in.multiple.sclerosis.html?f=m2>). Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης 11/01/2017.

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 60-63 : Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

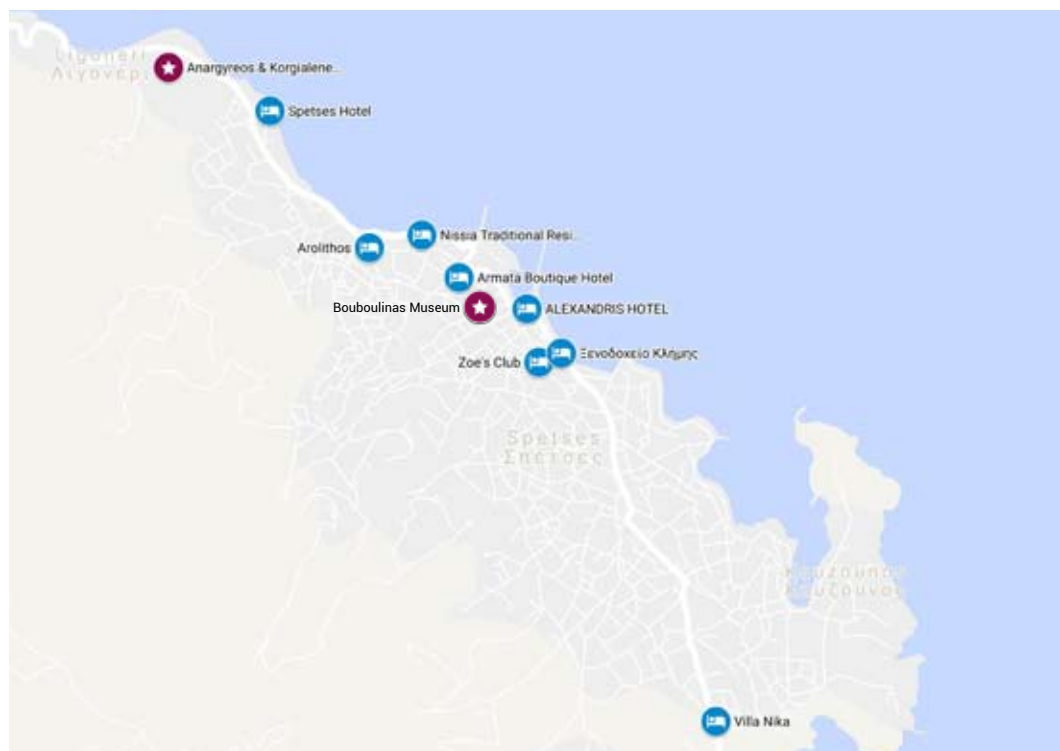


Λ. Κηφισίας 274, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500 Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesishpharma.com
www.genesishpharma.com



Σπέτσες

Το Νησί των Αρωμάτων



Οι Σπέτσες είναι ιστορική νήσος κοντά στην Αργολική χερσόνησο και το νοτιοδυτικότερο νησί του Αργοσαρωνικού. Έχουν έκταση 27 τ.χλμ., μήκος ακτών 29 χλμ. και πληθυσμό 4.000 κατοίκους. Απέχουν 54 ναυτικά μίλια από τον Πειραιά αλλά μόλις 2,5 ναυτικά μίλια από την Αργολική ακτή (περιοχή Κόστα, κοντά στο Πόρτο Χέλι - Πελοπόννησος) με την οποία συνδέεται ακτοπλοϊκά.





Τις Σπέτσες απαρτίζουν τρεις ακόμη νησίδες: η Σπετσοπούλα, ο Άγιος Ιωάννης και το Μικρό Μπούρμπουλο.

Τα πρώτα δείγματα ανθρώπινης ύπαρξης χρονολογούνται από τη μεσολιθική εποχή, γύρω στο 8000 π.Χ., και στην αρχαιότητα ονομαζόταν **Πιτυούσα** λόγω των πολλών πεύκων της. Πήρε το σημερινό του όνομα την **εποχή της Ενετοκρατίας**, λόγω των πολλών μυρωδάτων λουλουδιών του (isola di sprezzie, δηλαδή νησί των αρωμάτων). Οι Σπέτσες αναδείχθηκαν σε μια από τις ισχυρότερες ναυτικές κι εμπορικές δυνάμεις στο Αιγαίο.



Το 1821, με το ξέσπασμα της Ελληνικής Επανάστασης, πολλοί Σπετσιώτες καπεταναίοι κατέθεσαν τη σημαντική ναυτική τους δύναμη στον Αγώνα, εξέχουσα μορφή του οποίου αναδείχτηκε η Σπετσιώτισσα καπετάνισσα **Λασκαρίνα Μπουμπουλίνα**.

Σήμα κατατεθέν της πόλης είναι το λιμάνι της Ντάπιας, με τη φημισμένη πλατεία του. Στο κέντρο της πλατείας Ποσειδωνίου δεσπόζει το επιβλητικό άγαλμα της Λασκαρίνας Μπουμπουλίνας.

- Στις Σπέτσες έγινε η αρχική σύλληψη της ιδέας του Ναυτικού Απομαχικού Ταμείου (ΝΑΤ) όπου και εφαρμόστηκε ένα υποτυπώδες σύστημα περίθαλψης των «ενδεών ναυτικών». Πρόκειται για ένα είδος Κοινοτικού Ταμείου του οποίου τα έσοδα διατίθεντο

στους άνεργους και ανίκανους ναυτικούς και στις οικογένειες των ναυτικών οι οποίοι έβρισκαν το θάνατο επί των πλοίων.

Στις Σπέτσες, απαγορεύεται η κυκλοφορία των αυτοκινήτων και οι μετακινήσεις γίνονται με μοτοσικλέτες, ποδήλατα, ταξί και ιππήλατες άμαξες.



Αναργύρειος και Κοργιαλένιος Σχολή Σπετσών

Η Αναργύρειος και Κοργιαλένιος Σχολή Σπετσών (Α.Κ.Σ.Σ.) ήταν ένα σημαντικό σχολείο του 20ού αιώνα στην Ελλάδα.



Ιδρύθηκε από τούς εθνικούς ευεργέτες και δωρητές **Σωτήριο Ανάργυρο** και **Μαρίνο Κοργιαλένη** και εγκαινιάστηκε την 1^η Οκτωβρίου 1927 από τον πρωθυπουργό Ελευθέριο Βενιζέλο.

Επιλέχτηκαν οι Σπέτσες ως τόπος εγκατάστασης, λόγω καταγωγής του Σωτηρίου Ανάργυρου.

Αποτελούσε πρότυπο δημόσιο σχολείο και υποδειγματικό οικοτροφείο και η λειτουργία της σταμάτησε το 1983.

Από την Αναργύρειο και Κοργιαλένιο Σχολή αποφοίτησαν πολλοί καταξιωμένοι Έλληνες όπως ο πρωθυπουργός Γεώργιος Ράλλης, ο Ιάννης Ξενάκης (μαθηματικός, αρχιτέκτονας και μουσικός), ο Κοσμάς Ξενάκης (αρχιτέκτονας, πολεοδόμος, ζωγράφος και γλύπτης) και ο Ιάσων Ξενάκης (φιλόσοφος).

Από το 1983, οπότε και σταμάτησε να λειτουργεί σαν σχολείο και δραστηριοποιείται ως πρότυπο Συνεδριακό Κέντρο, φιλοξενώντας παγκόσμια συνέδρια και σημαντικές διοργανώσεις.



ΑΥΤΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΔΙΚΟ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΥΟΝ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ

Τα οφέλη του Lemtrada αναγνωρίζονται
στις στιγμές που αξίζουν

GZGR-LEMT.18.02.0013

*Ένδειξη:

Το LEMTRADA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα¹

RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis

1. LEMTRADA Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, Genzyme Therapeutics Ltd, Δεκέμβριος 2017

Η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες.

SANOFI GENZYME 

Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα
Τηλ.: 210-9001830 /888, Fax: 210-994 4062

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{IV}

φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). Tecfidera 240 mg καψάκιο Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο Tecfidera 120 mg καψάκιο Πράσινο και άσπρο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg». Tecfidera 240 mg καψάκιο Πράσινο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg». **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου. Δοσολογία Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίσας και γαστροεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίδα ή γαστροεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). Ηλικιωμένοι Στις κλινικές μελέτες το Tecfidera υπήρξε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβάνονταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. Τρόπος χορήγησης Για χρήση από του στόματος. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαίρεται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροβιοκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων (≥ 3 ULN) και των επιπέδων ολικής χοληρυθρίνης (≥ 2 ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με Tecfidera. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανσφερασών στον ορό (π.χ. ALT, AST) και των επιπέδων ολικής χοληρυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρетаταμένη λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ που επιμεινουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί κατόπιν αυζήτησης με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες, η αξιολόγηση τυχόν εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμονή του αριθμού των λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$, συνιστάται ανάμνηση επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποενότητα που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $<0,8 \times 10^9/l$ για περισσότερο από έξι μήνες. Μαγνητική τομογραφία Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρетаταμένης λεμφοπενίας. Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παρουσιάζεται μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά του JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, αναστείlate τη θεραπεία με Tecfidera και πραγματοποιήστε κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπευτικές τροποποιήσεις της νόσου σε Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προσθετική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές

εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης. **Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ερυθρίαση** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συσταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). **Λοιμώξεις** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,8 \times 10^9/l$ ή $<0,5 \times 10^9/l$. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένα έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ σε $<1\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $<0,8 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λεμφοκυττάρων παρέμεινε $<0,5 \times 10^9/l$ με τη συνέχιση της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της προιούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) (ανατρέξτε στην υποπαράγραφο PML παραπάνω για περαιτέρω λεπτομέρειες). Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής χορήγησης θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετική αύξηση των λοιμώξεων. Δεν έχει μελετηθεί ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με Tecfidera ενδέχεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα ορισμένων εμβολίων. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώγων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δέσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικοί μεταβολίτες του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιραμέρη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η χορήγηση 325 mg (ή ήπιου δόσμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, για διάσταση χορήγησης δόσης 4 ημερών, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera και μείωσε την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ερυθρίασης σε μια μελέτη υγρών εθελοντών. Ωστόσο, δεν συνιστάται η μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την αντιμετώπιση της ερυθρίασης. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικού οξύ πριν από τη συγχορήγηση με Tecfidera. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΣΑΦ ή λίθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεϊνουρία) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατανάλωση μέτριας ποσότητας οινοπνεύματος δεν μετέβαλε την έκθεση στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μη αραιωμένων, ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά διάλυσης του Tecfidera και, συνεπώς, ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από το στόμα. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχορήγηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από το στόμα (νορεθιστίνη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από το στόμα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από το στόμα που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους. **Παιδιατρικές πληθυσμιακές Μελέτες αλληλεπιδράσεων** έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία **Κύηση** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tecfidera στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από κλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπτωση $\geq 10\%$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμπτώματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση $>1\%$) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές

μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 άνθρωπο-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 άνθρωπο-έτη. Οι συχνότητες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων αντιδράσεων διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) - Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) - Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) - Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) - Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρσιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ¹	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
	Εξάψεις	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές
	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη ¹	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
	Λευκωματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές

¹ Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν μόνο από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων *Ερυθρίαση* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχθηκαν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5). *Γαστρεντερικές* Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα

τοίς εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν λόγω των γαστρεντερικών συμβαμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). **Ηπατική λειτουργία** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών. Η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπατικές τρανσαμινασές <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της οσπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥ 3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές από το ULN με ταυτόχρονη αύξησης της ολικής χοληρυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές από το ULN με ταυτόχρονη αύξησης της ολικής χοληρυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. **Νεφρικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της πρωτεϊνουρίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (7%). Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων των νεφρών και των ουροφόρων οδών ήταν παρόμοια για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera και τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αναφορά σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την εξέταση ούρων, το ποσοστό των ασθενών με τιμές πρωτεΐνης 1+ ή μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είχαν περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειροματικής διήθησης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένος σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διαδοχικά περιστατικά πρωτεϊνουρίας ($\geq 1+$). **Αιματολογικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/L σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2x10⁹/L σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των λοιμώξεων (58% έναντι 60%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,8x10⁹/L ή <0,5x10⁹/L. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των πωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. **Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια του Tecfidera σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμός ασφάλειας, n=22), το προφίλ ασφάλειας φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδοσολογία** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 11/2017 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής **ΤΙΜΗ Ενδεικτική (N.T.):** TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP BTx14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP BTx56: 800,10€

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελέει υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομιδής. Εκδόχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρίκη). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος ανοιχτού μπλε έως γαλάζιου, σχήματος πενταγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («14») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών με υποπαραδοσια αδιαλείπτουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ). (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για την πληθυσμό στον οποίο το αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η αγωγή πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. **Δοσολογία** Η συνιστάμενη δόση του AUBAGIO είναι 14 mg άπαξ ημερησίως. **Ειδικό πληθυσμίο** **Ηλικιωμένοι πληθυσμός** Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά. **Νεφρική δυσλειτουργία** Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομιδή αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3). **Ηπατική δυσλειτουργία** Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τεριφλουνομιδή αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της τεριφλουνομιδής σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως μικρότερα των 10 ετών για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το AUBAGIO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C και Child-Pugh). Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης στη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομιδή και μετά την ολοκλήρωσή της, εφόσον τα επίπεδα της στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφευχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6). Ασθενείς με σοβαρές καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS. Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή σοβαρή αναμία, λευκοπενία, ουδεροπενία ή θρομβοπενία. Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι από να υποχωρήσει (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη επαρκής κλινική εμπειρία για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Ασθενείς με σοβαρή υποπνευμονία, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προαυλίες κατά τη χρήση** **Παρακολούθηση Πριν την αγωγή** Πριν την έναρξη της αγωγής με την τεριφλουνομιδή πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: **•** Η αρτηριακή πίεση. **•** Η αμινότανοφερόση της αλανίνης (ALT/SGPT). **•** Ο πλήρης αριθμός κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος και του αριθμού αιμοπεταλίων. **Κατά τη διάρκεια της αγωγής** Κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομιδή πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: **•** Η αρτηριακή πίεση. **•** Η αμινότανοφερόση της αλανίνης (ALT/SGPT). **•** Η μέτρηση του πλήρους αριθμού κυττάρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα (π.χ. λοίμωξη) κατά τη διάρκεια της αγωγής. **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης** Η τεριφλουνομιδή απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 μήνες έως ότου η συγκέντρωσή στο πλάσμα να φθάσει κάτω από 0,02 mg/l, αν και λόγω των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ασθενών, η κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα ενδέχεται να διαρκέσει έως και 2 χρόνια. Μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης μπορεί να εφαρμοστεί ανά πάσα στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της τεριφλουνομιδής (βλ. παράγραφο 4.6 και 5.2 για τις διαδικαστικές λεπτομέρειες). **Ηπατικές επιδράσεις** Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομιδή (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου βμήνου της αγωγής. Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομιδή - κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες ή όπως ενδείκνυται από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανεύρεση ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκουροχρώμα ούρων. Σε αυξήσεις της ALT/SGPT μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με τεριφλουνομιδή πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης - πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με τεριφλουνομιδή εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τιμές υψηλότερες από 3 φορές το ULN). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων των ηπατικών ενζύμων όταν λαμβάνουν τεριφλουνομιδή και πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία ηπατικής νόσου. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες οινόπνευματων. Δεδομένου ότι η τεριφλουνομιδή δευομετά σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δόση της εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της λευκαμίνης, οι μη δευομετά συγκεντρώσεις τεριφλουνομιδής στο πλάσμα αναμένεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με υποπνευμονία, π.χ. σε περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Η τεριφλουνομιδή δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καταστάσεις σοβαρής υποπνευμονίας. **Αρτηριακή πίεση** Κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομιδή ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελεγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με τεριφλουνομιδή και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομιδή, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. **Λοιμώξεις** Η έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομιδή πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμωξεών με την τεριφλουνομιδή (βλ. παράγραφο 4.8). Οστόσο, δεδομένης της ανοσοτοποποιητικής δράσης του AUBAGIO, εάν ένας ασθενής εμφανιστεί σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και να αξιολογηθούν εκ νέου τα οφέλη έναντι

των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεσταυραμίνης ή άνθρακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λοιμωξεών σε έναν ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις. Η ασφάλεια του AUBAGIO σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι γνωστή, καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικά προφυλακτικός έλεγχος για φυματίωση. Στους ασθενείς που είναι θετικοί κατά τον προφυλακτικό έλεγχο για φυματίωση, πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία με AUBAGIO. **Αντιδράσεις από το ανοσοποιητικό σύστημα** Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) έχει αναφερθεί με τεριφλουνομιδή από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η ILD και η επιδείνωση προϋπάρχουσας ILD έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομιδή, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομιδής. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστορικό ILD όταν αντιμετωπίστηκαν με λεφλουνομιδή. Η ILD μπορεί να εμφανιστεί αξέως οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεταβλητή κλινική παρουσίαση. Η ILD μπορεί να είναι θανατηφόρα. Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν άλλα διακριτικά της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Εάν η διακοπή του φαρμάκου είναι απαραίτητη, εξετάστε την έναρξη μιας επιταχυνόμενης διαδικασίας απομάκρυνσης. **Αιματολογικές επιδράσεις** Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επιπράζει των αριθμών των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.8). Ως μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής με AUBAGIO πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνεται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις). Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία, καθώς και σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή με κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εάν εμφανιστούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παραπάνω) για τη μείωση των επιπέδων τεριφλουνομιδής στο πλάσμα. Σε περιπτώσεις σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτοπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και άλλων μυελοκατασταλτικών αγωγών και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης της τεριφλουνομιδής. **Δερματικές αντιδράσεις** Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομιδή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (συμπεριλαμβανομένης το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με λεφλουνομιδή, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομιδής, αναφέρθηκαν επίσης ποί σπάνιες περιπτώσεις Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (σύνδρομο DRESS). Η χορήγηση τεριφλουνομιδής πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση εκδήλωσης σωματίδιας. Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους, οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell), η τεριφλουνομιδή και οποιαδήποτε άλλα πιθανόν σχετιζόμενα φάρμακα πρέπει να διακοπεί και να αρχιστεί άμεσα μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτεθούν στην τεριφλουνομιδή (βλ. παράγραφο 4.3). **Περιφερική νευροπάθεια** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν AUBAGIO (βλ. παράγραφο 4.8). Σε τρεις περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του AUBAGIO. Οστόσο, υπήρξε μια ευρεία ποικιλομορφία στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει AUBAGIO εμφανιστεί επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης. **Εμβολιασμός** Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεοαντιγόνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με αναμνηστικά αντισώνα (επανεκδοχή) των εμβολίων και αποτελεσματικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφευχθεί. **Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτοποποιητικές θεραπείες** Δεδομένου ότι η λεφλουνομιδή αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομιδής, δε συνιστάται η συγχρήγηση τεριφλουνομιδής με λεφλουνομιδή. Η συγχρήγηση με αντιεπιτοσταλτικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελετών ασφαλείας, στις οποίες η τεριφλουνομιδή χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ιντερφερόνη β ή οξική γλατιραμερί για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφαλείας, αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομιδής. Η μακροχρόνια ασφάλεια αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί. **Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα** Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομιδής με ιντερφερόνη β ή με οξική γλατιραμερί, δεν απαιτείται περίοδος αναστομής κατά την έναρξη της τεριφλουνομιδής μετά από χορήγηση ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμερί, ή κατά την έναρξη της ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμερί, μετά από τεριφλουνομιδή. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της νταλιζομιδής, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονης ανοσολογικής επιδράσεως έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της νταλιζομιδής, εφόσον το AUBAGIO άρχισε άμεσα μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από νταλιζομιδή με AUBAGIO. Βάσει της ημίσειας ζωής της φινγκολιμίδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου να λευκωται να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιμίδης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμίδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή $t_{1/2}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημίσειων (ζών) (περίπου 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη άλλων θεραπειών θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο AUBAGIO. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. **Λακτόζη** Δεδομένου ότι τα δισκία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας κατά γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γαλακτοζής-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουνομιδή και/ή τεριφλουνομιδή (που δραστικό μεταβολίτη της λεφλουνομιδής) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση (κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου) ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που θα παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουνομιδή ή τεριφλουνομιδή. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκαμίνη. **4.5 Αλληλεπίδρασεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** **Φαρμακοκινητικές αλληλεπίδρασεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομιδή** Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομιδής είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Ισοχρόνι επιγαγωγές του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μετασφορών: Η συγχρήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg κατά πάσα ημερησίως για 22 ημέρες) ριβακτινίνης (επιγαγωγές των CYP2B6, C2C8, C2C9, C21A9, 3A), καθώς και ενός επιγαγωγέα των μετασφορών εκφράσης P-γλυκοπρωτεΐνης [P-ρ] και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομιδή (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομιδή κατά 40% περίπου. Η φαρμακική και άλλοι γνωστοί ισχυροί επιγαγωγές του κυτοχρώματος CYP και επιγαγωγές μετασφορών, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοϋτίνη και το υπερίκο (βόλασο St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομιδή. **Χολεσταυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας** Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομιδή να μην αντιμετωπίζονται

θεραπευτικά με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα, διότι αυτό προκαλεί ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, εκτός εάν επιδιώκεται ταχεία απομάκρυνση. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός αφορά στη διακοπή της εντερνηπατικής ανακύκλωσης ή/και στη γαστροεντερική διαπίδωση της τερφλουνομιδής. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της τερφλουνομιδής με άλλες ουσίες** *Επίδραση της τερφλουνομιδής στο υπόστρωμα του CYP2C8: πεπταλίνη* Σημειώθηκε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της πεπταλίνης (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τερφλουνομίδη είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινίδη, η πακλιταξέλ, η πιogliταζόν ή η ροσιgliταζόν, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τερφλουνομίδη. *Επίδραση της τερφλουνομιδής στο από του στόματος αντισυλληπτικό, 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλ* Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC₀₋₂₄ της αιθινυλοιστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) καθώς και της C_{max} και της AUC₀₋₂₄ της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της τερφλουνομιδής δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν επιλεγείται ή προσαρμόζεται η θεραπεία των από του στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την τερφλουνομίδη. *Επίδραση της τερφλουνομιδής στο υπόστρωμα του CYP1A2: καφεΐνη* Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής επέφεραν μείωση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τερφλουνομίδη ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλοξετίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τερφλουνομίδη, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων. *Επίδραση της τερφλουνομιδής στη βαρφαρίνη* Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τερφλουνομίδη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Οστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομολοποιημένης σχέσης (INR) όταν η τερφλουνομίδη συγχρησιμοποιήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχρησιμοποιείται με τερφλουνομίδη, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR. *Επίδραση της τερφλουνομιδής στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):* Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της κεφακόλης (κατά 1,43 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τερφλουνομίδη είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η τερφλουνομίδη συγχρησιμοποιείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακόλη, η βενζολπενικιλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η ομετινίνη, η μετροπρόλη, η ζιδοβουδίνη. *Επίδραση της τερφλουνομιδής στα υποστρώματα της BCRP ή/και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OATP1B1/B3):* Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της ροσουβατατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής. Οστόσο, δεν σημειώθηκε εκδήληση επίδραση αυτής της αύξησης της ροσουβατατίνης στο πλάσμα στη δόση της αναγωγής HMG-CoA. Για τη ροσουβατατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχρησιμοποίησης με τερφλουνομίδη. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μετροπρόλη, τοπατεκίνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνουμυμικίνη, δοξονουμικίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγής HMG-Co (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μετροπρόλη, νατεγλινίδη, ρεπαγλινίδη, ριφαμπικίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση τερφλουνομιδής πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και να εξετάζεται η μείωση της δόσης των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Χρήση σε άνδρες Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στην άμεση λόγω της αγωγής με τερφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3). Εγκυμοσύνη Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τερφλουνομιδής στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τερφλουνομίδη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τερφλουνομίδη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της τερφλουνομιδής στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να συζητούν με το θεράποντα ιατρό τυχόν προβλεπόμενες διακοπές ή αλλαγές της μεθόδου αντισύλληψης που χρησιμοποιούν. Η ασθενής πρέπει να πληροφορείται ότι, σε περίπτωση καθυστέρησης της εμμήνου ρύσης ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας που εγείρει υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τερφλουνομιδής στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμήνου ρύσης, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τερφλουνομίδη, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, τη λήψη του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται και συνιστάται να γίνει η διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης για την ταχύτερη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l (βλ. παρακάτω). Εάν δεν εφαρμοστεί διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, τα επίπεδα τερφλουνομιδής στο πλάσμα αναμένεται να υπερβούν τα 0,02 mg/l για μέσο διάστημα 8 μηνών, ωστόσο, σε ορισμένες ασθενείς μπορεί να απαιτούνται έως και 2 χρόνια για τη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις τερφλουνομιδής στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τερφλουνομιδής στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 μηνών. Εάν και στις δύο μετρήσεις η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, δεν αναμένεται κίνδυνος για το έμβρυο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση δειγμάτων, απευθυνθείτε στον Κόδοχο της Αδείας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπό του (βλ. παράγραφο 7). Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης Μετά τη διακοπή της αγωγής με τερφλουνομίδη: • χολεστυραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστυραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, εάν η δόση των 8 g, τρεις φορές την ημέρα, δεν είναι καλώς ανεκτή, • εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα κάθε 12 ώρες για διάστημα 11 ημερών. Οστόσο, ανεξάρτητα από τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης που θα εφαρμοστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να γίνει επιβεβαίωση με δύο χωριστές εξετάσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 14 μηνών, ενώ απαιτείται περίοδος αναμνησής ενάμιση μήνα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/l έως τη γονιμοποίηση. Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και η κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση ιστρογόνων και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόνι ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης. **Θηλασμός** Μελέτες σε ζώα έδειξαν απεκρίση της τερφλουνομιδής στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, οι γυναίκες που θηλάζουν δεν πρέπει να λαμβάνουν τερφλουνομίδη. **Γονιμότητα** Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα δεν καταδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, δεν αναμένεται επίδραση στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα. **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Το AUBAGIO δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τερφλουνομιδής, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφευχθεί την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Περιλήψη των προφίλ ασφαλείας** Συνολικά 2267 ασθενείς εκτέθηκαν στην τερφλουνομίδη (1155 σε τερφλουνομίδη 7 mg και 1112 σε τερφλουνομίδη 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045

και 1002 ασθενείς στις ομάδες τερφλουνομιδής 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία μελέτη σύγκρισης με άλλη δραστική ουσία (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με τερφλουνομίδη) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ). Η τερφλουνομίδη είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομιδής. Το προφίλ ασφαλείας της λεφλουνομιδής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τερφλουνομίδη σε ασθενείς με ΠΣ. Η συγκεντρική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που λάμβαναν τερφλουνομίδη μία φορά ημερησίως. Εντός αυτού του πληθυσμού ασφαλείας, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τερφλουνομίδη ήταν οι εξής: πονοκέφαλος, διάρροια, αυξημένες τιμές ALT, ναυτία και αλωπεκία. Γενικά, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η αλωπεκία ήταν ήπιες έως μέτριες μορφές, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ως προς την τερφλουνομίδη 7 mg ή 14 mg σε $\geq 1\%$ υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότερες ορίστηκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)· συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)· πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)· μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παροξυσμοί (βλ. παράγραφο 4.4)		Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Βορρυχίτιδα, Παροξυσμική κολίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστροεντερίτιδα, Στοματικός έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τονοφωρία των ποδιών			Σοβαρές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της σφήμιασης
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), Αναιμία	Ήπιος μορφής θρομβοπενία (αιμοπεταλία < 100 G/l)		Αντιδράσεις υπεραισιθησίας (άμεσες ή όψιμες) συμπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδημάτος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησία, Ισχυαλγία, Συνδρομο καρπιαίου σωληνά	Υπεραισθησία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια		
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών				
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου					Διέμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστροεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδοντοαλγία			Παγκρεατίτιδα, Στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) (βλ. παράγραφο 4.4)	Υψηλή της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT) (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (βλ. παράγραφο 4.4)			Όξεια ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα, Ακμή			Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις· Διαταραχές ονύχων
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Πολυουρία		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Άλγος			Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις			Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλων (βλ. παράγραφο 4.4), Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος		
Κακώσεις, θλαγγήτριαι και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				Μετα-τραυματικός πόνος	

α: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: *Αλωπεκία:* Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λεπτύνση των τριχών, μείωση πυκνότητας της τριχοφύας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υψής των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τερφολιουμιδ 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες και υποχώρησαν στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τερφολιουμιδ 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω αλωπεκίας ήταν 1,3% στην ομάδα τερφολιουμιδ 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. *Επιδράσεις στο ήπαρ:* Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες προέκυψαν τα εξής:

Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εισαγωγή - Πληθυσμός ασφαλείας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες		
	εικονικό φάρμακο (N=997)	Τερφολιουμιδ 14 mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 ULN και TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τερφολιουμιδ απ' ό,τι στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την πάυση της αγωγής. Ο χρόνος υποχώρησης κυμάνθηκε από μήνες έως και χρόνια.*Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες τεκμηριώθηκαν τα εξής: η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τερφολιουμιδ 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο - η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τερφολιουμιδ 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο - η διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν >90 mmHg στο 21,4% των ασθενών που λάμβαναν τερφολιουμιδ 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. *Λοιμώξεις* Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τερφολιουμιδ 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. *Αιματολογικές επιδράσεις* Μια μέση μείωση που επιβεβαιώ τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το AUBAGIO, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της αγωγής, αλλά σε μειωμένα επίπεδα (μικρότερη από 15% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (<10%) ήταν λιγότερο εκδήλη. *Περιφερική νευροπάθεια* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πλειονοπαθείας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου ωκλήνου), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τερφολιουμιδ σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 898 ασθενείς) στην ομάδα τερφολιουμιδ 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 898) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τερφολιουμιδ 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς. *Νεφρολόγισμα καλοήγη, κακοήγη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβανοίται κύστες και πολύποδες)* Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τερφολιουμιδ από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοεπιθηλιακών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επιπράζουν το ανοσοπρωτεϊνικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας). *Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις* Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τερφολιουμιδ μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4). *Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών* Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος ασφαλείας:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστοτόπος: <http://www.efor.gr>

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τερφολιουμιδ σε ανθρώπους. Τερφολιουμιδ 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωνούσαν με το προφίλ ασφαλείας της τερφολιουμιδ σε ασθενείς με ΠΣ. **Αντιμετώπιση** Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλώς ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεστυραμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεστυραμίνη ή ο ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες, εάν απαιτείται κάτι τέτοιο για λόγους ανοχής (βλ. παράγραφο 5.2). **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά αναστοχοστατικά, κωδικός ATC: L04AA31. **Μηχανισμός δράσης** Η τερφολιουμιδ είναι ένας αναστοχοστατικός παράγοντας με αντιεμφυνοειδείς ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διδωροκυττάρη αφωρογονόση (DHO-DH), που απαιτείται για τη *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης. Ως συνέπεια, η τερφολιουμιδ μειώνει τον πολλαπλασιασμό των διαυρισμένων κυττάρων που χρειάζονται τη *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η τερφολιουμιδ ασκεί τη θεραπευτική της δράση στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά διαμεσολαβείται από ένα μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις** *Αννοσποικίλο σύστημα* Επιδράσεις στον αριθμό των κυττάρων που αννοσποικίλο στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η τερφολιουμιδ 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του 0,3 x 10⁹/l, από ένα σημειώθηκε κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής και τα επίπεδα αυτά διατηρήθηκαν μέχρι το τέλος της αγωγής.*Δυνατότητα παράστασης του*

διαστήματος QT Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδεδειγμένη μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η τερφολιουμιδ σε μέσους συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης δεν έδειξε δυνατότητα παράστασης του διαστήματος QTcf σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ τερφολιουμιδ και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντιστοίχιση ήταν 3,45 ms, με το ανώτατο όριο του 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms. *Επίδραση στη λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων* Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τερφολιουμιδ έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φωσφορού ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα τερφολιουμιδ συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση στη νεφρική σωληναριακή απέκκριση και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της σπειραματικής διήθησης. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχθηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEM-SO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άπαξ ημερησίως δόσεις τερφολιουμιδ 7 mg και 14 mg σε ασθενείς με ΥΠΣ. Συνολικά 1088 ασθενείς με ΥΠΣ ταυτοποιήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) τερφολιουμιδ ή εικονικό φάρμακο (n= 363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίασαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο του, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία EDSS ≤5,0 στη Διευρωμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα πολλαπλή σκλήρυνση (91,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερογενή εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (3,9%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4 με 36,2% των ασθενών να έχουν βλάβες που προλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50; 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά 1169 ασθενείς με ΥΠΣ ταυτοποιήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) τερφολιουμιδ ή εικονικό φάρμακο (n= 389) για μεταβλητή διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την ταυτοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίασαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,0 στη Διευρωμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερογενή εξελισσόμενη (0,8%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (1,7%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4. Βλάβες που προλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την αρχική αξιολόγηση: χωρίς δεδομένα. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50; 298 ασθενείς (25,5%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,0 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (67,2%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Κύρια Αποτελέσματα (για την εγκεκριμένη δόση, πληθυσμός ITT)				
N	Μελέτη TEMSO		Μελέτη TOWER	
	Τερφολιουμιδ 14 mg 358	Εικονικό φάρμακο 363	Τερφολιουμιδ 14 mg 370	Εικονικό φάρμακο 388
Κλινικές Εκβάσεις				
Επιτροπασμένο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
Διαφορά κινδύνου (CI _{95%})	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Ελεύθεροι υποτροπών				
εβδομάδα 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
λόγος κινδύνου (CI _{95%})	0,72 (0,58, 0,89)***		0,63 (0,50, 0,79)***	
3μήνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
εβδομάδα 108				
λόγος κινδύνου (CI _{95%})	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
3μήνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
εβδομάδα 108				
λόγος κινδύνου (CI _{95%})	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Τελικά σημεία MRI				
Μεταβολή στο BOD				
εβδομάδα 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο		67%***		
Μέσος Αριθμός βλαβών που προλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	0,18		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI _{95%})		-0,80 (-1,20, -0,39)****		Δεν μετρήθηκε
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/απεικόνιση	0,75	2,46		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI _{95%})		69%, (59% 77%)****		

*** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο (1) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υποπίπτει στις T2 και T1) σε ml

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου: Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και το χρόνο έως την 3μήνη διατηρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας σε μια υποομάδα ασθενών στην TEMSO (n=127) με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και μία ή περισσότερες βλάβες που προλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεφάλου. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια ανάλυση υποομάδας στην TOWER αφού δεν ελήφθησαν δεδομένα MRI. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απεύχον να ανταποκριθούν σε ένα πλήρες και επαρκές σχήμα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) interφερόν β, έχοντας τουλάχιστον μια υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία και τουλάχιστον 9 υποπίπτουσες βλάβες στις T2 σε MRI κраниού ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προλαμβάνουν γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα μη μεταβλητή ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών το προηγούμενο έτος όπως συγκρινονται με τα προηγούμενα 2 έτη. Η μελέτη TOPIC ήταν μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις άπαξ ημερησίως δόσεις τερφολιουμιδ 7 mg και 14 mg για έως και 108 εβδομάδες σε ασθενείς με ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο απομυελίνωσης (μέσος όρος ηλικίας 32,1 έτη). Το πρώτεον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δευτέρου

κλινικού επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τερφλουονομίδης ή εικονικό φάρμακο (n=197). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε διάστημα 2 ετών ήταν 35,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24,0% στην ομάδα της τερφλουονομίδης 14 mg (ηπλικό κίνδυνο: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TORIC επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της τερφλουονομίδης στην υποτροπιάσρια διαλείπουσα πολίαιψαλξη οκλήρου (RRMS) (περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό απομεινωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο). Η αποτελεσματικότητα της τερφλουονομίδης συγκρίθηκε με αυτή της υποδορίας ιντερφερόνης β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 mg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαιοποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όποια από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρώτο εντετικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τερφλουονομίδης 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με αιτίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψη της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα ιντερφερόνης β1α ήταν 30 από τους 104 (28,8%), με τις αιτίες να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες (21,2%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο (1%). Η τερφλουονομίδη 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την ιντερφερόνη β1α ως προς το πρώτο εντετικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (τερφλουονομίδη 14 mg έναντι ιντερφερόνης β-1α, p=0,595). Παιδιατρικός πληθυσμός Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας από τη γέννησή τους έως μικρότερα των 10 ετών στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πολλαπλή σκλήρυνση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Απορρόφηση** Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από το στόματος χορήγηση τερφλουονομίδης, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τερφλουονομίδης. Σύμφωνα με τις μέσες προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίστηκαν από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάσταση προσεγγίζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάσταση] και ο εκτιμώμενος λόγος άθροισμα της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον. Κατανάλωση Η τερφλουονομίδη δεσμεύεται σε μέτριο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκαλβίνη και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l με από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Οσάδια, αυτό αποτελεί πιθανότατα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουαίων. **Βιομετασχηματισμός** Η τερφλουονομίδη μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τερφλουονομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξείδωση, η N-ακυλίωση και η οξείδωση με θειικά. Αποβολή Η τερφλουονομίδη απεκκρίνεται στη γαστροεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η τερφλουονομίδη είναι ένα υπόστρομα του μεταφορέα εκκρίσης BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση έκκριση. Σε διάστημα 21 ημερών, το 60,1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα (37,5%) και τα ούρα (22,6%). Μετά τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης με χολαστυραμίνη, ανακτήθηκαν επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένων προβλέψεων των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τερφλουονομίδης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή $t_{1/2}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κάθαρση της τερφλουονομίδης είναι 30,5 ml/h. **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης: Χολαστυραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας** Η αποβολή της τερφλουονομίδης από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολαστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τερφλουονομίδης που μετρήθηκαν στο πλάσμα μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερφλουονομίδης με 8 g χολαστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολαστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από χορήγηση της αγωγής με τερφλουονομίδη κατέδειξαν ότι τα συγκεντρωμένα δοσολογικά σχήματα ήσαν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερφλουονομίδης, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεντρώσεων τερφλουονομίδης στο πλάσμα και με τη χολαστυραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της τερφλουονομίδης και τη χορήγηση χολαστυραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση τερφλουονομίδης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 52% στο τέλος της ημέρας 1, κατά 91% στο τέλος της ημέρας 3, κατά 99,2% στο τέλος της ημέρας 7 και κατά 99,9% με την ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επιλογή μεταξύ των 3 διαδικασιών αποβολής εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολαστυραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολαστυραμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων τερφλουονομίδης στο πλάσμα). **Γραμμοκρίτητα/μη γραμμοκρίτητα** Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση τερφλουονομίδης 7 έως 14 mg. **Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένους ομάδες ασθενών**

Φύλο, Ηλικιωμένοι, Παιδιατρικοί ασθενείς Ορισμένες πηγές ενδογενούς μεταβλητότητας αναγνωρίστηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΠΣ βάσει της ανάλυσης PopPK: ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, φυλή και επίπεδα λευκαμίνης και χολερυθρίνης. Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων παραμένει περιορισμένη ($\leq 31\%$). **Ηπατική δυσλειτουργία** Η ηπία και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τερφλουονομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπία και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Παρόσο, η τερφλουονομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3). **Νεφρική δυσλειτουργία** Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τερφλουονομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπία, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τερφλουονομίδης σε ποντικούς, αρουαίους και σκύλους για διάστημα 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα, έδειξε ότι η τοξικότητα εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, στα λεμφοειδή όργανα, στη στοματική κοιλότητα/γαστροεντερική οδό, στα αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Αναμία, μειωμένοι αριθμοί αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς λοιμώξεις, συσχετίστηκαν με τη επίδραση στο μυελό των οστών ή/και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις αντανακλούν τον βασικό τρόπο δράσης της ουσίας (αναστολή των διαιρυστικών κυττάρων). Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της τερφλουονομίδης. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο. Η τερφλουονομίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* θεωρήθηκε έμμεση επίδραση οφειλόμενη στην ανομοιογένεια της δεξαμενής νουκλεοτιδίων που προκύπτει από τη φαρμακολογία της αναστολής της DHO-DH. Ο ελάσσων μεταβολίτης TFMA (4-τριφθορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε μεταλλαξιογένεση και κλαστογένεση *in vitro* αλλά όχι *in vivo*. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουαίους και ποντικούς. Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε στους αρουαίους, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της τερφλουονομίδης στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν

υπήρξαν εξωτερικές δυσπλασίες στους απογόνους αρσενικών αρουαίων στους οποίους είχε χορηγηθεί τερφλουονομίδη πριν από το ζευγάρισμα με θηλυκούς αρουαίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η τερφλουονομίδη ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουαίους και κουνέλια σε δόσεις που εμπίπτουν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης όταν η τερφλουονομίδη χορηγήθηκε σε έγκυους αρουαίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άναρό λόγω της θεραπείας με τερφλουονομίδη θεωρείται χαμηλός. Η εκτιμώμενη έκθεση του πλάσματος των θηλαών ατόμων μέσω του σπέρματος ενός άνδρα που έλαβε θεραπεία ανεμετάται πως είναι 100 φορές χαμηλότερη από ότι με την έκθεση του πλάσματος μετά τη λήψη 14 mg τερφλουονομίδης από το στόματος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας διακίου

- λακτόζη μονοϋδρική
- άμυλο αραβοσίτου
- κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- άμυλο καρβοξυμεθυλομένου νατρίου (τύπου Α)
- υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- μαγνήσιο στεατικό
- υπρομελλόζη
- ττανίου διοξείδιο (E171)
- τάλκης
- πολυαιθυλενογκυλική 8000
- λάκα αργιολιχίου ινδοκαρμινίου (E132)

Επικάλυψη διακίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν ερμολοζέται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαιτερές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Όωση και συστατικά που περιέχεται

Κυψέλες από αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία) και συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία. Κάθε καρτέλα είναι τοποθετημένη σε προστατευτικό περιβλήμα. Διάρτητες κυψέλες, μονόδω δόσης από αλουμίνιο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαιτερές προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe

54, rue La Botie

F-75008 Paris

Γαλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/838/001

EU/1/13/838/002

EU/1/13/838/003

EU/1/13/838/004

EU/1/13/838/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

15/06/2017

Νοσοκομειακή τιμή 635,79€

Λιανική τιμή 798,28€

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** TYSABRI 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg natalizumab. Όταν αραιώνεται το διάλυμα προς έγχυση περιέχει περίπου 2,6mg/ml natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγκρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυός μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου. Όταν διαλύεται σε 100ml χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406mg) νατρίου. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Άχρωμο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το TYSABRI ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών: • Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (Disease Modifying Therapy, DMT) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους έκλυσης βλ. παράγραφο 4.4). ή • Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στον φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας με TYSABRI θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, σε κέντρα με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI πρέπει να χορηγείται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους της TYSABRI, ιδιαίτερα για τον αυξημένο κίνδυνο της Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας και πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μιτοξαντρόνη, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης δόσεων. Επομένως, πριν ξεκινήσει η θεραπεία με το TYSABRI, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατασταλμένοι (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Δοσολογία Το TYSABRI 300 mg χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί προσεκτικά σε ασθενείς που δε δείχνουν σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών. Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του natalizumab στα 2 έτη προέκυψαν από ελεγχόμενες, διπλά τυφλές μελέτες. Μετά από 2 έτη η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται μόνο μετά από επανοξιολόγηση ενδεχόμενου οφέλους και κινδύνου. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML, όπως η διάρκεια της θεραπείας, η χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI και η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού John Cunningham (JCV) (βλ. παράγραφο 4.4). Επαναχορήγηση Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4. Ειδική πληθυσμιακή Ηλικιωμένα άτομα Το TYSABRI δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού. Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινητική του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. **Τρόπος χορήγησης** Το TYSABRI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μετά την αραίωση, η έγχυση πρέπει να γίνεται για διάστημα περίπου 1 ώρας και οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της για τυχόν σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Το TYSABRI δεν πρέπει να χορηγείται ως στιγμιαία (bolus) ένεση εφόδου. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στο natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκατασταλή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κακοήθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML)** Η χρήση του TYSABRI έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML μιας ευκαιριακής λοίμωξης που οφείλεται στον ιό JC, η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με το TYSABRI θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο ιός JC προκαλεί επίσης JCV νευρονοπάθεια των κοκκιδίων κυττάρων (granule cell neuroinopathy, GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TYSABRI. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Οι παρόμοιοι παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML. • Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC. • Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με το TYSABRI. • Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI. Ασθενείς θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερα από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) διατρέχουν σημαντικό υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI και είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC και δεν έχουν χρησιμοποιήσει προηγουμένως ανοσοκατασταλτικά, το επίπεδο της αντισωματικής ανταπόκρισης έναντι του ιού JC (δείκτης) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, η θεραπεία με TYSABRI θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC παρέχουν πληροφορίες στήριξης για τη στρατοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με το TYSABRI. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως μια νέα λοίμωξη από τον ιό JC, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φτάσουν στο σημείο Θεραπείας των 2 ετών. Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του ιού JC (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης ή ενδοφλέβιας ανοσοαφαίρισης (IVIG) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του ιού JC στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού JC σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αφαίρεσης των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIG (δηλαδή 6 μήνες = 5x χρόνο ημίσειας ζωής για ανοσοσφαιρίνες). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του ιού JC, βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML Πριν την έναρξη της θεραπείας με το TYSABRI, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον μία ετήσια βάση. Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότερη παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύστημα

πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής: • Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλαδή είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC **και** έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία), ή • Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντισωματών έναντι του ιού JC που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη (βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε ασθενούς με ΣΚΠ που λαμβάνει TYSABRI ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML με βάση τη μαγνητική τομογραφία και θετικό DNA του ιού JC στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση του κινδύνου της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI. **Αν υπάρχουν υπόνοιες για PML ή JCV GCN, η περαιτέρω χορήγηση δόσεων πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποκλειστεί η PML.** Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή για να καθορίσει αν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, αν τα συμπτώματα αυτά είναι τυπικά της ΣΚΠ ή πιθανόν υποδηλώνουν τη PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιοδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά πρόταση (συγκριτική με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς προ της θεραπείας), εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA ιού JC και επαναλαμβανόμενες νευρολογικές αξιολογήσεις, σύμφωνα με τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης (βλ. εκπαιδευτική καθοδήγηση). Μόλις ο κλινικός ιατρός αποκλείσει την PML και/ή την JCV GCN (αν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων του TYSABRI μπορεί να ξαναρχίσει. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδηλώνουν τη PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν σχετικά με τη θεραπεία του το σύντροφου ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας, καθώς αυτοί ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής. Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατόπιν διακοπής του TYSABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευρήματα που να υποδηλώνουν PML κατά τη χρονική στιγμή της διακοπής. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης και να είναι σε εγρήγορση για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν PML, ή διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη διακοπή του TYSABRI. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων TYSABRI πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης).** Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TYSABRI μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. με πλάσμοφαίρεση. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Ασθενείς με PML που ελάμβαναν θεραπεία με το TYSABRI πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη του συνδρόμου IRIS το οποίο παρουσιάστηκε εντός ημερών έως και μερικών εβδομάδων μετά την πλάσμοφαίρεση και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συσχετιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων** Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TYSABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική συννοσηρότητα. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις αναπτύχθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TYSABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλίτιδας και μηνιγγίτιδας που προκαλούνται από τον ιό του απλού έρπητα και τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς με σκληρήνωση κατά πλάκος που λάμβαναν TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα. Η οξεία αμφιβλοπρεϊδική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνόβολος ιογενής λοίμωξη του αμφιβλοπρεϊδικού που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπιτοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται TYSABRI και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβλοπρεϊδικού για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του TYSABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνταγογραφούμενες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TYSABRI. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TYSABRI αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαιδευτική καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφούν τον TYSABRI πρέπει να εξοφθαλμίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TYSABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TYSABRI. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της οδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερευαισθησία). **Υπερευαισθησία** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν συσχετιστεί με το TYSABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστημικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 1 ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Ο κίνδυνος υπερευαισθησίας ήταν μεγαλύτερος με τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτέθηκαν στο TYSABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την κάθε χορηγούμενη έγχυση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Διακόπτε τη χορήγηση του TYSABRI και ξεκινάτε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερευαισθησίας. Σε ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση υπερευαισθησίας θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία με το TYSABRI. **Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TYSABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για την ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυπρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυπρόνιες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TYSABRI. **Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτορροποποιητικές θεραπείες** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI, βλ. Παρακολούθηση

με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επαναφορά στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίζουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλικά πριν από την έναρξη θεραπείας με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε TYSABRI, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόσθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TYSABRI για να διασφαλίζεται ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (δλλ., κυτταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν κατευθείαν από ρήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμερίνη σε TYSABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμφοπενία. Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σταδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Η περιφλουνομίδη αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της περιφλουνομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της περιφλουνομίδης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από περιφλουνομίδη σε TYSABRI. Η αλεμτουζουμάμη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TYSABRI μετά την αλεμτουζουμάμη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσογονικότητα** Παροξύνσεις της νόσου ή συμβάντα που σχετίζονται με την έγκυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιώσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται, καθώς η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης στο TYSABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερευαισθησίας κατά την επαναχορήγηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιώσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με TYSABRI. **Ηπατική περιστατική Σοβαρές** αυθόρμητες ανευθιμυτες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TYSABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται. **Διακοπή της θεραπείας με TYSABRI** Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη και η οξική γλατιμερίνη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετη ανοσοκατασταλτική δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. **Περιεχόμενο του TYSABRI σε νάτριο** Το TYSABRI περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νάτριο ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7mmol (ή 406mg) νάτριο ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Άλλες επιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το TYSABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοποιήσεις** Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χυμική ανοσολογική ανταπόκριση σε αναμνηστικό εμβολιασμό (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μειωμένη χυμική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεοαντιγόνο KLH (keyhole limpet haemocyanin- την αιμοκυανίνη από πεταλίδες *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αγωγή με το TYSABRI για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μητρώο κύησης, από περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TYSABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρώο κύησης για το TYSABRI περιλαμβάνονταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι εκβάσεις ήταν διαθέσιμες. Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μεζόνες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μητρώα κύησης στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη του TYSABRI. Σε περιστατικά από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν παροδική ήπια έως μέτρια θρομβοπενία και αναιμία, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε TYSABRI κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Συνεπώς, συνιστάται τα νεογνά γυναικών που εκτίθενται στο φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης να παρακολουθούνται για πιθανές αιματολογικές ανωμαλίες. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TYSABRI, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά την αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του TYSABRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η πιθανή επιστροφή της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. **Θηλασμός** Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνίδια/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI. **Γονιμότητα** Μείωση της γονιμότητας των θηλέων ινδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβαίνουν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον απίθανο ότι το natalizumab θα επηρεάσει τις επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη συσσωρευμένη δόση. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του TYSABRI στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένης της ζάλης που έχει αναφερθεί συχνά, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να συμβουλευτούν να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι αυτή να υποχωρήσει. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Η υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας όταν το natalizumab χορηγείται στη συνιστώμενη δόση, αναφέρθηκαν ως ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος σχετιζόμενα με την έγκυση. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το natalizumab με επίπτωση κατά 0,5% μεγαλύτερη από εκείνη που αναφέρθηκε με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται

με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργάνου συστήματος της MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι αναμενόμενες ενέργειες παρατηρούνται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Κατηγορία/όργανο σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA** **Λοιμώξεις και παραιοίσεις** Συχνές: Ουρολοίμωξη, Πνοοφαρυγγίτιδα **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: Κνίδωση, Όχι συχνές: Υπερευαισθησία **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Συχνές: Κεφαλαλγία, Ζάλη, Όχι συχνές: Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Συχνές: Έμετος, Ναυτία **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Συχνές: Αρθραλγία **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Συχνές: Ρίγη, Πυρεξία, Κόπωση. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** **Αντιδράσεις στην έγχυση** Σε ελεγχόμενες διετετικές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, οριστικές ως ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με την έγχυση μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από την ολοκλήρωσή της. Αυτές συνέβησαν σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονταν πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονταν ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Σε διετετικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονταν συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες σημειώθηκαν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον πιο συνθισμένους συμπτωμάτων όπως εξάνθημα και κνίδωση. **Ανισογονιότητα** Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Επιμένοντα αντι-natalizumab αντισώματα (μία θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επίμονου παρούσα αντισωματική συσχέτιση με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονταν ρίγη, ναυτία, έμετος και έλαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένων αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφανίσεων συμβάντων σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευτούν και να επιβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμένουσα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων. **Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις** Σε διετετικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, το ποσοστό λοίμωξης ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab όσο και στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Μία περίπτωση διάρροιας από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιπρόσθετων ευκαιριακών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν δέχθηκε τη θεραπεία με natalizumab κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων και με την κατάλληλη θεραπεία υπήρξε ανάκαμψη. Σε κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις από έρπη (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα) εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν το natalizumab απ' ό,τι σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας και μηνιγγιτίδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI. Η διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI πριν από την εκδήλωση κυμαίνεται από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). Σοβαρά περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε τον άλλον οφθαλμό, οδήγησαν σε τύφλωση σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία που αναφέρθηκε σε αυτά τα περιστατικά περιλάμβανε αντιική θεραπεία και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις PML από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από την παθητική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η PML συνήθως οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις JCV GCN κατά τη διάρκεια της χρήσης του TYSABRI μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με αυτά της PML. **Ηπατικά περιστατικά** Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερχοληρυθιναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναιμία και αιμολυτική αναιμία** Σοβαρά περιστατικά αναιμίας και αιμολυτικής αναιμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TYSABRI σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοήθειων μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. Βλ. παράγραφο 4.3. **Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις** Σε διετετικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, πωσινοφιλα, βασεόφιλα και ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, πωσινοφιλα και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10⁶/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επέστρεψαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές πωσινοφιλίας (αριθμός πωσινοφίλων > 1.500/mm³) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα πωσινοφίλων υποχώρησαν. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ που συμπεριλήφθηκαν σε μια μετα-ανάλυση. Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σήματα ασφαλείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1. **Περιστατικό ερπητικής μηνιγγιτίδας** αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιασδήποτε πιθανολογούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας μέσα του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/06/346/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 02/2017 **Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:** <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία. **ΤΙΜΗ: Ενδεικτική Τιμή (N.T.):** TYSABRI CS. SOL-INF 300MG/15ML VIAL BTx1 VIALx1 5ML: 1.123,61 €.

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** LEMTRADA 12 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμτουζουμάμπης σε 1,2 ml (10 mg/ml). Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε εναύλωμα καλλιέργειας, κυττάρων θηλαστικού (Ορθόκης Κινεζικού Κρικτού) μέσω σε θρεπτικό υλικό. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα). Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα με pH 7,0 - 7,4. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το LEMTRADA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διελεύουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η αγωγή με LEMTRADA πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από νεφρολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΠΣ. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι οι ειδικευμένοι ιατροί και ο εξοπλισμός που απαιτούνται για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα των αυτοάνοσων παθήσεων και λοιμώξεων. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αντιδράσεων υπερευαίσθησής ή/και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του LEMTRADA (βλ. επίσης οδηγών χρήσης). **Δοσολογία:** Η συνιστάμενη δόση του LEMTRADA είναι 12 mg/ημέρα, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε 2 αρχικές συνεδρίες και μέχρι 2 επιπρόσθετες εφόσον χρειάζεται. **Αρχική αγωγή με 2 συνεδρίες:** • Πρώτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 60 mg) • Δεύτερη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), χορηγούμενα 12 μήνες μετά την πρώτη συνεδρία. Έως και δύο επιπρόσθετες συνεδρίες(ες) κατ' επιλογή μπορούν να εξεταστούν (βλ. παράγραφο 5.1): • Τρίτη ή τέταρτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), χορηγούμενα τουλάχιστον 12 μήνες μετά την προηγούμενη συνεδρία σε ασθενείς με ενεργότητα της ΠΣ, που ορίζεται μέσω κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών (βλ. παράγραφο 5.1). Δόσεις που έχουν παραλειφθεί δεν θα πρέπει να χορηγούνται την ίδια ημέρα με άλλη προγραμματισμένη δόση. **Παρακολούθηση ασθενών:** Η θεραπεία συνιστάται ως μια αρχική αγωγή 2 συνεδριών και μέχρι 2 επιπρόσθετων εφόσον χρειάζεται (βλ. δοσολογία) με παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών από την έναρξη της πρώτης συνεδρίας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση της δεύτερης συνεδρίας. Στην περίπτωση χορήγησης επιπλέον τρίτης ή τέταρτης συνεδρίας, απαιτείται συνέχιση της παρακολούθησης της ασφάλειας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). **Προβλεπόμενη:** Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προβλεπόμενη με κορτικοστεροειδή αμέσως πριν από τη χορήγηση του LEMTRADA σε καθεμία από τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης για τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας με LEMTRADA. Προκαταρκτική λήψη αντιισταμινικών και/ή αντιπυρετικών πριν τη χορήγηση του LEMTRADA, μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο. Πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς από του στόματος προφυλακτική αγωγή κατά της λοίμωξης από έρπητα η οποία να ξεκινά από την πρώτη ημέρα κάθε συνεδρίας και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. επίσης την ενότητα «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4.4). Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σε ασθενείς 200 mg ακυκλοβιρής δύο φορές την ημέρα ή άλλη ισοδύναμη αγωγή. **Ηλικιωμένοι:** Οι κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν ασθενείς άνω των 61 ετών. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν ο πληθυσμός αυτός ανταποκρίνεται διαφορετικά απ' ό,τι οι νεότεροι ασθενείς. **Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:** Το LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε παιδιά με ΠΣ ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αλεμτουζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Το LEMTRADA πρέπει να αραιωθεί πριν την έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 4 ωρών. Για οδηγίες σχετικά με την αραιωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από 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. Λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη έως την αποδοχή. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το LEMTRADA δεν

ενδείκνυται για ασθενείς με μη ενεργό νόσο ή για εκείνους που είναι σταθεροποιημένοι με την τρέχουσα θεραπεία. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται το Φύλλο Οδηγών Χρήσης, η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς. Πριν την αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και τα οφέλη, καθώς και για την ανάγκη δέσμευσής τους σε παρακολούθηση από την έναρξη της αγωγής μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση της δεύτερης συνεδρίας με LEMTRADA. Στην περίπτωση χορήγησης επιπλέον συνεδρίας, απαιτείται συνέχιση της παρακολούθησης της ασφάλειας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση. **Αυτοάνοσια:** Η αγωγή ενδέχεται να οδηγήσει στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων και να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP), οι θυρεοειδικές διαταραχές ή, σπάνια, κάποιες νεφροπάθειες (π.χ., νόσος κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες αυτοάνοσες παθήσεις εκτός της ΠΣ, παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει επιδείνωση των προϋπάρχουσων αυτοάνοσων παθήσεων μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. **Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP):** Σε σοβαρά συμπτώματα ITP έχουν παρατηρηθεί σε 12 (1%) ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ΠΣ (αντιστοιχεί σε ετσιοποιημένο ποσοστό 4,7 συμβάνα/1.000 έτη-ασθενών). Έχουν παρατηρηθεί 12 επιπλέον σοβαρά συμπτώματα ITP σε διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) (αθροιστικό ετσιοποιημένο ποσοστό 2,8 συμβάνα/1.000 έτη-ασθενών). Ένας ασθενής ανέπτυξε ITP που παρέμεινε ασυμπτωτική πριν την εφαρμογή των απαιτήσεων για μηνιαία αιματολογική παρακολούθηση και απεβίωσε από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Σε 79,5% των περιπτώσεων η εκδήλωση της ITP παρατηρήθηκε κατά κανόνα στα 4 πρώτα έτη μετά από την πρώτη έκθεση. Πάντως σε κάποιες περιπτώσεις η ITP εκδηλώθηκε έτη αργότερα. Τα συμπτώματα της ITP μπορούν να περιλαμβάνουν (χωρίς να περιορίζονται σε) εύκολη δημιουργία μώλωπα, πετάξεις, αυτόματη θλεγονοοδερματική αιμορραγία (π.χ. επίσταση, αιμόπτυση) και εμφανή ερυθρότητα εντονότερη από το κανονικό ή ακανόνιστη. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη νόσου anti-GBM (βλ. παρακάτω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θυμίστε στον ασθενή ότι θα πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι και 48 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτή τη χρονική περίοδο, εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται βάσει των κλινικών ευρημάτων που υποδηλώνουν ITP. Εάν υπάρχουν υποψίες για ITP, πρέπει να γίνεται αμέσως γενική εξέταση αίματος. Εάν επιβεβαιωθεί η εκδήλωση ITP, θα πρέπει να ξεκινάει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την άμεση παραπομπή σε ειδικό ιατρό. Στοιχεία από κλινικές δοκιμές στην ΠΣ έχουν δείξει ότι η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις αιματολογικής παρακολούθησης και η εκπαίδευση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της ITP έχουν οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ITP, με τα περισσότερα περιστατικά να ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της αγωγής με LEMTRADA μετά από την εκδήλωση ITP είναι άγνωστος. **Νεφροπάθειες:** Νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM), παρατηρήθηκαν σε 6 (0,4%) ασθενείς σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ σε διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) και γενικά εκδηλώθηκαν εντός 39 μηνών μετά από την τελευταία χορήγηση του LEMTRADA. Στις κλινικές δοκιμές υπήρξαν 2 περιπτώσεις νόσου anti-GBM. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, αναγνωρίστηκαν έγκαιρα μέσω κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και οδηγήσαν σε θετική έκβαση μετά από θεραπευτική αγωγή. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροπάθειας ενδέχεται να περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, αιματουρία ή/και πρωτεϊνουρία. Αν και δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές, κυψελιδική αιμορραγία που εκδηλώνεται ως αιμόπτυση ενδέχεται να εμφανιστεί στη νόσο anti-GBM. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη ITP (βλ. παραπάνω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που ενδέχεται να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Η νόσος anti-GBM ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια που χρήζει αιμοκάθαρσης ή/και μεταμόσχευσης αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα, ενώ μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή αν δεν αντιμετωπιστεί καθόλου. Πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Πρέπει να γίνεται ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση πριν την έναρξη και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Η παρατήρηση κλινικών σημαντικών αλλαγών σε σχέση με τις τιμές αναφοράς στα επίπεδα κρεατινίνης ορού, η ανεξήγητη αιματουρία ή/και η πρωτεϊνουρία πρέπει να οδηγούν σε περαιτέρω αξιολόγηση για νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης παραπομπής σε ειδικό ιατρό. Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των νεφροπαθειών ενδέχεται να μειώσουν τον κίνδυνο διασυσμής έκβασης. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες. Ο δυνητικός κίνδυνος από την

επανάληψη της θεραπείας με LEMTRADA μετά από εκδήλωση νευροπαθειών είναι άγνωστος. **Θυρεοειδικές διαταραχές:** Ενδοκρινικές διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων θυρεοειδικών διαταραχών, παρατηρήθηκαν στο 36,8% των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA. Η επίπτωση συμβαμάτων από τον θυρεοειδή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ιστορικό θυρεοειδικών διαταραχών τόσο στην ομάδα αγωγής με LEMTRADA όσο και στην ομάδα αγωγής με ιντερφερόνη Β-1α (IFNB 1a). Σε ασθενείς με εξελισσόμενες θυρεοειδικές διαταραχές, το LEMTRADA πρέπει να χορηγείται εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους. Οι αυτοάνοσες θυρεοειδικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό. Τα περισσότερα συμβάματα ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σοβαρά ενδοκρινικά συμβάματα εκδηλώθηκαν στο 4,4% των ασθενών, ενώ η νόσος Basedow (γνωστή και ως νόσος του Graves), ο υπερθυρεοειδισμός, ο υποθυρεοειδισμός, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και η βρογχοκήλη εκδηλώθηκαν σε περισσότερους από έναν ασθενείς. Τα περισσότερα συμβάματα από τον θυρεοειδή αντιμετωπίστηκαν με συμβατική ιατρική θεραπεία, ωστόσο, κάποιοι ασθενείς χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς που ανέπτυξαν συμβάματα από τον θυρεοειδή, επιτράπηκε να λάβουν ξανά θεραπεία με LEMTRADA. Αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη, οι ασθενείς που έλαβαν ξανά θεραπεία, γενικά, δεν εκδήλωσαν επιδείνωση της σοβαρότητας των θυρεοειδικών διαταραχών. Η περαιτέρω θεραπεία με LEMTRADA θα πρέπει να εξετάζεται, ανά περίπτωση, αφού ληφθεί υπόψη η κλινική κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς, θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς, όπως μέτρηση των επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, πριν από την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν θυρεοειδική δυσλειτουργία. Η νόσος του θυρεοειδή συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για γυναίκες, οι οποίες είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). Σε κλινικές δοκιμές, το 74% των ασθενών που ήταν θετικοί στα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης [anti-TPO] πριν την αγωγή εκδήλωσαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τον θυρεοειδή σε σύγκριση με το 38% των ασθενών που ήταν αρνητικοί πριν την αγωγή. Η συντριπτική πλειοψηφία (περίπου 80%) των ασθενών που εκδήλωσαν σύμβαμα από τον θυρεοειδή μετά την αγωγή ήταν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO. Συνεπώς, ανεξάρτητα από την κατάσταση των αντισωμάτων anti-TPO πριν από την αγωγή, οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητη ενέργεια από τον θυρεοειδή και πρέπει να κάνουν περιοδικά όλες τις εξετάσεις, όπως περιγράφεται παραπάνω. **Κυτταροπενίες:** Πιθανολογούμενες αυτοάνοσες κυτταροπενίες, όπως ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία και πανκυτοπενία, δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Τα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος (βλ. παραπάνω στην ενότητα περί ITP) πρέπει να χρησιμοποιούνται για να παρακολουθούνται οι ασθενείς για κυτταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία κυτταροπενίας, θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την παραπομπή σε ειδικό ιατρό. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (AZE):** Στις κλινικές δοκιμές, ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (AZE) ορίστηκε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την έγχυση του LEMTRADA. Οι περισσότερες από αυτές ενδέχεται να οφείλονται στην έκλυση κυτταροκινών κατά την έγχυση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, εκδήλωσαν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας AZE κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg. Η επίπτωση των AZE ήταν υψηλότερη στη συνεδρία 1 σε σύγκριση με τις επόμενες συνεδρίες. Με βάση όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνεδρίες, οι πιο συχνές AZE περιλαμβάνονταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρεξία, ναυτία, κνίδωση, κνησμός, αϋπνία, ρίγη, έμετος, κόπωση, δύσπνοια, δυσγευστία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, δυσπεψία, ζάλη και άλγος. Σοβαρές αντιδράσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλάμβαναν περιπτώσεις κεφαλαλγίας, πυρεξίας, κνίδωσης, ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής, ναυτίας, θωρακικής δυσφορίας και υπότασης. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναφυλαξίας ενδέχεται να μοιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι πιο σοβαρές ή ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφυλαξία, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, προκειμένου οι επιδράσεις από τις αντιδράσεις στην έγχυση να είναι πιο ήπιες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντιισταμινικό ή/και αντιπυρετικό πριν από τουλάχιστον μία έγχυση LEMTRADA. AZE ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί AZE, θα πρέπει να παροχευθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλώς ανεκτή, η διάρκεια της μπορεί να παραταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγχυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφυλαξία ή οι σοβαρές

αντιδράσεις που επέβαλαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφυλαξίας ή σοβαρών αντιδράσεων. **Λοιμώξεις:** Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη Β-1α (IFNB 1a) υποδορίως (44 mg 3 φορές εβδομαδιαίως) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας. Οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA αν' ότι στους ασθενείς υπό IFNB 1a περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κολλιτίδα, στοματικό έρπητα, γρίπη και βρογχίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA συγκρινόμενο με 1% των ασθενών που έλαβαν IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: σκληροκοιτιδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή. Το αθροιστικό ετησιοποιημένο ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,99 σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA, σε σύγκριση με 1,27 σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Σοβαρές λοιμώξεις από ιδιοανιμωβλογια-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς ανεμοβλογιάς και της επανενεργοποίησης του ιού ανεμοβλογιας-ζωστήρα, εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg (0,4%) στις κλινικές δοκιμές συγκριτικά με την IFNB-1a (0%). Έχει αναφερθεί τραχηλική λοίμωξη από τον ιδιοανιμωβλογια-ζωστήρα (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg (2%). Συνιστάται επίσηος προσυμπτωματικός έλεγχος για τον HPV στις θήλεις ασθενείς. Έχει αναφερθεί φυματίωση στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA και IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα φυματίωση αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδημικής της νόσου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («λανθάνουσα») λοίμωξη φυματίωσης, όπως ορίζουν οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες. Λιποείωση/μυनिγίτιδα από λιπώδη έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA, γενικά εντός ενός μηνός από την έγχυση LEMTRADA. Για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση ωμών ή μη επαρκώς μαγειρεμένων κρεάτων, τα μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα δύο εβδομάδες πριν, κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την έγχυση του LEMTRADA. Επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις, ιδίως κατιντίαση του στόματος και κοιλιακή κατιντίαση, εκδηλώθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12%) αν' ότι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IFNB 1a (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν εγχύσεις LEMTRADA. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν συμπτώματα πνευμονίτιδας, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, βήχα, συριγμό, άλγος ή αίσθημα σύσφιξης στον θώρακα και αιμόπτυση. Η έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA θα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη έως την αποδοχή. Στους ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον ιατρό. Η προφυλακτική αγωγή με κάσιον από το στόματος παράγοντα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της αγωγής με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνεδρία. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα με ή μετά από αντιανοσοσταθμιστική ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδεχόμενες συνδυαστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνιας λοίμωξης αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσυμπτωματικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, ενώ απαιτείται προσοχή κατά τη συνηγοράφηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HBV ή/και του HCV, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανενεργοποίηση του ιού ως συνέπεια της προϋπάρχουσας κατάστασής τους. **Κακοήθεια:** Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή/και εξελισσόμενη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο το LEMTRADA φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θυρεοειδικών κακοηθειών,

αφού η θυρεοειδική αυτοάνοσα ενδέχεται να αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για κακοήθειες του θυρεοειδούς. **Αντιούληψη:** Μεταφορά δι-αμέσου του πλακούντα και δυνاميκή φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε νοητικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμο-ποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.6). **Εμ-βόλια:** Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν ολοκληρώσει τις κατά τόπους υποχρεώσεις ανοσοποίησης τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσολογικής από-ντησης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ιούς μετά από μια συνεδρία με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσης σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνεπώς αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνε-δρία LEMTRADA. **Εξετάσεις αντισωμάτων / εμβολιασμός κατά του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα:** Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μια συνε-δρία με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) πρέπει να εξε-ταστούν για την παρουσία αντισωμάτων κατά του VZV. Πρέπει να εξετα-στεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού των αρνητικών για αντισώματα ασθε-νών έναντι του VZV πριν την έναρξη αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να φθάσει στην πλήρη δραστηριότητα του ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβάλετε την αγωγή με LEMTRADA για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολια-σμό. **Συνιστώμενες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών:** Εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε περιοδικά διαστήματα έως 48 μήνες μετά από την τελευταία συνεδρία με LEMTRADA προκειμένου να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πρώ-ια σημεία αυτόανωσης νόσου: • Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Επίπεδα κρεατινίνης στον ορό (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα) • Ελεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια) Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες ή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις. **Πλη-ροφορίες από τη χρήση της αλεμτουζουμάμης πριν την άδεια κυκλο-φορίας του LEMTRADA στην αγορά πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας:** Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν πριν από την έγκριση του LEMTRADA, κατά τη χρήση της αλεμτουζου-μάμης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας Β κυττάρων (B-XLL), καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνή-θως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες (π.χ. 30 mg) από αυτές που συνιστώνται για την αγωγή της ΠΣ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται συστηματικά από έναν πληθυσμό αθέτατοι μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατό η αξιολόγηση εκτίμηση της συχνότητάς τους ή η τεκμηρίωση της αιτιολογικής σχέσης τους με την έκθεση στην αλεμτου-ζουμάμη. **Αυτόανωση νόσος:** Τα αυτόανσα συμβάματα που έχουν ανα-φερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη περιλαμβάνουν ουδεροπενία, αιμολυτική αναιμία (συμπεριλαμβανομένου ενός θανα-τηφόρου περιστατικού), επιπικτή αιμορροφιλία, νόσο anti-GBM και νόσο του θυρεοειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτόανσα φαί-νόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αυτόανσης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτόανσης θρομβοπενίας, της απλαστικής αναιμίας, του συνδρό-μου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους ασημεινιωτικής πολυμυοζευροπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Ένα θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμτουζουμάμη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσχεύμα-τος-έναντι-ξενιστή, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη. **Αντιδράσεις σχε-τιζόμενες με την έγχυση:** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχόσπασμο, υποξία, συγκοπή, πνευμονικές δι-ηθσεις, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, οξεία καρδιακή ανε-πάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχουν ανα-φερθεί επίσης σοβαρά αναφυλαξία και άλλες αντιδράσεις υπερευαι-σθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος. **Λοιμώξεις και παρυσωτίσεις:** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ιογενείς, βακτηριακές, πρωτοζωικές και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που οφείλονται σε επαν-νευροποίηση λανθάνουσας λοιμώξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζουμάμη σε δόσεις υψη-λότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί προΐοσα πολυστητική λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με B-XLL με ή χωρίς αγωγή με αλεμτουζουμάμη. Η συχνότη-τα της ΠΠΛ στους ασθενείς με B-XLL που έλαβαν αλεμτουζουμάμη δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. **Διαταρα-χές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:** Σοβαρές μορφές αιμορραγικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. **Καρ-διακές διαταραχές:** Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπά-θεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς

χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμη που είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με δυνاميκώς καρδιοτοξικούς παράγοντες. **Λεμφοϋπερ-πλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr:** Λεμφοϋ-περπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εται-ρείας. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλ-λες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με το LEMTRADA χρησιμοποιώντας τη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΣ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπιστεί με B-ιντερφερόνη και οξική γλατιράμη χρειάστηκε να διακοφθούν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλι-κία: Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Κατά συνέπεια, οι γυ-ναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελε-σματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω μιας συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη συνεδρία. **Εγκυμοσύνη:** Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LEMTRADA στις έγκυες γυναίκες. Το LEMTRADA θα πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντι-κό φραγμό • η αλεμτουζουμάμη ενδέχεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντιόκο φραγμό και συνεπώς να αποτελέσει δυνاميκώς κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαρ-αγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτου-ζουμάμη μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναί-κες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η νόσος του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.4 Θυρεοειδικές διαταραχές) συσσι-αί ιδιαίτερο κίνδυνο για τις γυναίκες που είναι έγκυες. Εάν ο υποθυρεοει-δισμός δεν αντιμετωπιστεί κατά την κύηση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής και επιπτώσεων στο έμβρυο, όπως διανοητική καθυστέρηση και νανισμός. Στις μητέρες με νόσο του Graves, τα μητρικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μπορούν να μεταβι-βαστούν στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και μπορούν να προκαλέσουν παρ-οδική νεογνική νόσο του Graves. **Θηλασμός:** Η αλεμτουζουμάμη ανι-χνεύθηκε στο γάλα και στα νεογνά θηλάζοντα νοητικούς που γαλουχούσαν. Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια κάθε थे-ραπευτικής συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά την τελευ-ταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Ωστόσο, τα οφέλη από την ανασία που προσδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να υπερσχύουν των κινδύνων από την δυνاميκή έκθεση του θηλάζοντος βρέφους στην αλεμτουζουμάμη. **Γονιμότητα:** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα κλινι-κής ασφάλειας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στην γονιμότη-τα. Σε μια υπο-μελέτη με 13 άνδρες ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA (είτε 12 mg είτε 24 mg), δεν παρατηρήθηκε ασηπεία, ασηπιοσπέρμια, σταθερά μειούμενος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητι-κότητας ή αύξηση στις μορφολογικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων. Είναι γνωστό ότι η CD52 απαντάται στους αναπαραγωγικούς ιστούς του ανθρώπου και των τρωκτικών. Τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατέδει-ξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ανθρωποεισμένων νοητικών (βλ. παρά-γραφο 5.3), ωστόσο μια δυνاميκή επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα κατά την περίοδο της έκθεσης είναι άγνωστη με βάση τα διαθέσιμα δε-δομένα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μη-χανών:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις του LEMTRADA στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι περ-ιοσότεροι ασθενείς εκδελώνων ΑΣΕ οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιες από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (ΑΣΕ) (π.χ. ζάλη) εν-δέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα του ασθενούς να οδη-γήσει ή να χειριστεί μηχανές και απαιτείται προσοχή μέχρι να υποχωρή-σουν. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περιούληψη του προφίλ ασφαλείας σε κλινικές δοκιμές:** Συνολικά 1.486 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12 mg ή 24 mg) αποτέλεσαν τον πληθυσμό ασφαλείας σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των κλινικών μελετών της ΠΣ με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη), η οποία είχε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση της ασφαλείας επί 8.635 έτη-ασθενών. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αυτο-άνοσα (ITP, θυρεοειδικές διαταραχές, νεφροπάθειες, κυτταροπενίες), οι ΑΣΕ και οι λοιμώξεις. Αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το LEMTRADA (σε $\geq 20\%$ των ασθε-νών) ήταν το εξάνθημα, η κεφαλαλγία, η πυρεξία και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδο-μένα ασφαλείας από όλους τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg κατά τη διάρκεια του συνόλου της διαθέσιμης παρ-ακολούθησης σε κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδή-λώθηκαν σε $\geq 0,5\%$ των ασθενών παρτίθενται κατά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και κατά Προτιμώμενο Όρο (ΠΟ) του Ιατρικού Λεξικού-για Κανονιστικές Δραστηριότητες (MedDRA). Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρτίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας,

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη 1, 2, 3 και 4 που παρατηρήθηκαν σε ≥0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg και κατά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση

Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα, ¹ λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα ²	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, καντιντίαση του στόματος, αιδοιοκολπική καντιντίαση, γρίπη, λοίμωξη του ωτός, πνευμονία, λοίμωξη του κόλπου	Οδοντική λοίμωξη, οδοντικό απόστημα, ονχομυκητίαση, ιογενής γαστρεντερίτιδα, ουλίτιδα, μυκητιασική δερματική λοίμωξη, αμυγδαλίτιδα, οξεία ιγμορίτιδα, βακτηριακή κολίτιδα, κυτταρίτιδα, πνευμονίτιδα	Λιστερίωση/μηνιγγίτιδα από λιστέρια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων, αναιμία, μειωμένος αιματοκρίτης, ουδετεροφιλία, αυξημένος αριθμός πωσινοφίλων	Μονοκυττάρωση	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Νόσος του Basedow, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, βρογχοκήλη, εξέταση για αντιθυρεοειδικά αντισώματα θετική		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία*, άγχος, κατάθλιψη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υποτροπή της ΠΣ, ζάλη*, υπαισθησία, παραισθησία, τρόμος, δυσγευσία*	Διαταραχή αισθητικότητας, υπεραισθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα, ενδοκρινική οφθαλμοπάθεια, όραση θαμνή	Διπλωπία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	Οταλγία	
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία*	Βραδυκαρδία*, αίσθημα παλμών		
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Υπόταση*, υπέρταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια*, βήχας, επίσταξη, λόξυγκας, άλγος στοματοφάρυγγα	Συσφιγκτικό αίσθημα λαϊμού, ερεθισμός του λαϊμού, άσθμα, παραγωγικός βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπείψια*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλορραγία, ξηροστομία, δυσφαγία, διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, αιματοχεσία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*, γενικευμένο εξάνθημα*	Ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρωσία, ακμή	Φλύκταινα, νυκτερινοί ιδρώτες, βλάβη δέρματος, οίδημα του προσώπου, έκζεμα, δερματίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου, μυϊκοί σπασμοί, αυχενάλγία	Μυοσκελετικός πόνος, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, δυσφορία άκρου	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματοουρία	Νεφρολιθίαση, κετονουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση	Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας), αμνιόρροια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*, ρίγη*	Θωρακική δυσφορία*, άλγος*, περιφερικό οίδημα, εξασθένιση, γριππώδης συνδρομή, κακουχία, άλγος στη θέση έγχυσης		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων, θετική εστέραςση λευκοκυττάρων ούρων	Σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, θετικό αποτέλεσμα σε βακτηριακή δοκιμασία, μειωμένη σχέση CD4/CD8, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένος μέσος κυτταρικός όγκος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπας, σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Όρεξη μειωμένη	
Νεοπλασμάτα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Θήλωμα του δέρματος	

(1) Στις λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα συμπεριλαμβάνονται οι: στοματικός έρπης, απλός έρπης, έρπης των γεννητικών οργάνων, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα, ιός του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων, δερματίτιδα από έρπητα, απλός οφθαλμικός έρπης, θετικός ορολογικός έλεγχος για τον ιό του απλού έρπητα.

(2) Στις λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα συμπεριλαμβάνονται οι: έρπης ζωστήρας, δερματικός δίκυκτος έρπης ζωστήρας, οφθαλμικός έρπης ζωστήρας, οφθαλμικός έρπης, έρπης ζωστήρας με εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, μηνιγγίτιδα από έρπητα ζωστήρα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Οι όροι που επισημαίνονται με αστερίσκο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ΑΣΕ περιλαμβάνουν επίσης την κολική μαρμαρυγή και την αναφυλαξία, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβάματα (βλ. παράγραφο 4.4).

Προφίλ ασφάλειας κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση: Ο τύπος των ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας και της βαρύτητας, που παρατηρήθηκαν στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με LEMTRADA από όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνεδρίες, ήταν παρόμοιος με εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες. Η επίπτωση των ΑΣΕ στη συνεδρία 1 ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τις επόμενες συνεδρίες. Στους ασθενείς που συνέχισαν από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και δεν έλαβαν επιπλέον LEMTRADA μετά τις αρχικές 2 συνεδρίες, το ποσοστό [συμβάντα ανά άτομο-έτος] των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σύγκριση ή μειωμένο στα έτη 3-6 σε σύγκριση με τα έτη 1 και 2. Το ποσοστό των θυρεοειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών έφθασε στο μέγιστο το έτος τρία και στη συνέχεια μειώθηκε. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδεας 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 οποιασδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία: Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δύο ασθενείς με ΠΣ έλαβαν τυχαία μέχρι 60 mg LEMTRADA (δολαδί τη συνολική δόση για την πρώτη συνεδρία) με μία έγχυση και εκδήλωσαν σοβαρές αντιδράσεις (κεφαλαλγία, εξάνθημα και είτε υπόταση είτε φλεβοκομβική ταχυκαρδία). Δόσεις LEMTRADA μεγαλύτερες από αυτές που δοκιμάστηκαν στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να αυξήσουν την ένταση ή/και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση ή τις ανοσοολογικές επιδράσεις του. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της αλεμτουζουμάμπης. Η αγωγή αποτελείται από διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA34. **Μηχανισμός δράσης:** Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται από DNA και στρέφεται κατά της γλυκοπρωτεΐνης CD52

της κυτταρικής επιφάνειας, μεγέθους 21-28 kD. Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα κάππα αντίσωμα IgG1 με δομή από ανθρώπινες μεταθλιπές περιοχές και σταθερές περιοχές, και με περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας από μονοκλωνικό αντίσωμα τρωκτικού (αρουραίου). Το αντίσωμα έχει κατά προσέγγιση μοριακό βάρος 150 kD. Η αλεμτουζουμάμπη συνδέεται με το CD52, ένα αντιγόνο της κυτταρικής επιφάνειας που απαντάται σε υψηλά επίπεδα στα T (CD3+) και τα B (CD19+) λεμφοκύτταρα και σε χαμηλότερα επίπεδα στα φυσικά φονικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ποσότητα του CD52 που ανιχνεύεται στα ουδετερόφιλα, τα πλάσματοκύτταρα και τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζουμάμπη δρα μέσω αντισωματοεξαρτώμενης δράς κυττάρων επιτελούμενης κυτταρόλυσης και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα, μετά τη σύνδεσή της με την κυτταρική επιφάνεια των T και των B λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το LEMTRADA ασκεί τη θεραπευτική του δράση στην ΠΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ωστόσο, έρευνες δείχνουν ότι ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση μέσω εξάλειψης και αναποικισμού των λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των εξής:

- Μεταβολές στον αριθμό, τις αναλογίες και τις ιδιότητες ορισμένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μετά τη θεραπεία • Αυξημένη παρουσία ρυθμιστικών υποπληθυσμών T κυττάρων • Αυξημένη παρουσία T και B λεμφοκυττάρων μνήμης • Παροδικές επιδράσεις σε συστατικά της εγγενούς ανασίας (δολαδί, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, φυσικά φονικά κύτταρα). Η μείωση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων B και T κυττάρων από το LEMTRADA και ο επακόλουθος επαναποικισμός τους ενδέχεται να ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής, το οποίο τελικά επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Το LEMTRADA εξαλείφει τα κυκλοφορούντα T και B λεμφοκύτταρα μετά από κάθε συνεδρία, με τις κατώτατες τιμές να παρατηρούνται 1 μήνα μετά από μία συνεδρία (το πρωιμότερο χρονικό σημείο μετά τη θεραπεία στις μελέτες φάσης 3). Τα λεμφοκύτταρα επαναποικίζουν με την πάροδο του χρόνου, με την ανάκαμψη των B κυττάρων συνήθως να ολοκληρώνεται εντός 6 μηνών. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων CD3+ και CD4+ αυξάνονται πιο αργά προς το φυσιολογικό, αλλά γενικά δεν επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέχρι τους 12 μήνες μετά την αγωγή. Το 40% των ασθενών περίπου παρουσίασε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) μέχρι τους 6 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, και το 80% των ασθενών περίπου είχε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το LLN μέχρι τους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και τα φυσικά φονικά κύτταρα επηρεάζονται μόνο παροδικά από το LEMTRADA. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA αξιολογήθηκαν σε 3 τυχαίοποιημένες, τυφλές ως προς τον αξιολογητή κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με δραστική ουσία και σε 1 μη ελεγχόμενη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης σε ασθενείς με RMS.

Ο σχεδιασμός/τα δημογραφικά στοιχεία των Μελετών 1, 2, 3 και 4 φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Σχεδιασμός Μελέτης και Χαρακτηριστικά κατά την Εισαγωγή για τις Μελέτες 1, 2, 3 και 4			
	Μελέτη 1	Μελέτη 2	Μελέτη 3
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Σχεδιασμός μελέτης	Ελεγχόμενη, τυχαίοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή	Ελεγχόμενη, τυχαίοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή και τη δόση	Ελεγχόμενη, τυχαίοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή
Ιστορικό νόσου	Ασθενείς με ενεργή ΠΣ, οριζόμενη ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών.		Ασθενείς με ενεργή ΠΣ, οριζόμενη ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών και 1 ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό
Διάρκεια	2 έτη	3 χρόνια±	
Πληθυσμός μελέτης	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς	Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία*	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς
Χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή			
Μέση ηλικία (χρόνια)	33	35	32
Μέση/Διάμεση διάρκεια νόσου	2/1,6 χρόνια	4,5/3,8 χρόνια	1,5/1,3 χρόνια
Μέση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας για την ΠΣ (χρόνια ≥1 φαρμάκου)	Καμία	36 μήνες	Καμία
Ποσοστό που είχε λάβει ≥2 προηγούμενες θεραπείες για την ΠΣ	Δεν εφαρμόζεται	28%	Δεν εφαρμόζεται
Μέση Βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή	2,0	2,7	1,9
Μελέτη 4			
Όνομα μελέτης	CAMMS03409		
Σχεδιασμός μελέτης	Μη ελεγχόμενη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης		
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες CAMMS223, CAMMS323 ή CAMMS32400507 (βλ. χαρακτηριστικά αναφοράς παραπάνω)		
Διάρκεια επέκτασης	4 χρόνια		

* Ορίζονται ως οι ασθενείς που εκδήλωσαν τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια θεραπείας με B-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμεράνη αφού είχαν ακολουθήσει τη θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν επί 6 μήνες τουλάχιστον.

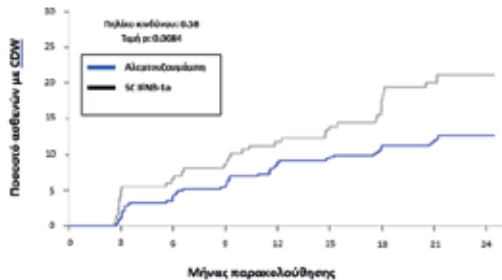
± Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης βαθμολογήθηκε στα 3 έτη. Η πρόσθετη παρακολούθηση παρείχε δεδομένα για ένα διάμεσο διάστημα 4,8 ετών (μέγιστο 6,7).

Τα αποτελέσματα για τις Μελέτες 1 και 2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Βασικά Κλινικά Τελικά Σημεία και Τελικά Σημεία Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) από τις Μελέτες 1 και 2				
	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Κλινικά τελικά σημεία	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Ποσοστό Υποτροπών ¹ Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) (95% CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Λόγος ρυθμού επίπτωσης (95% CI) Μείωση κινδύνου	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Αναπηρία ¹ Επιβεβαιωμένη Επίδειξη της Αναπηρίας (CDW) ² Ασθενείς με μηνιαία CDW (95% CI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Λόγος κινδύνων (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Ασθενείς χωρίς υποτροπή μέχρι το 2ο Έτος (95% CI)	77,6% [72,9, 81,6] (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% [60,6, 69,7] (p<0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Μεταβολή από τη βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή ³ στο 2ο Έτος (95% CI)	-0,14 [-0,25, -0,02] (p=0,42)	-0,14 [-0,29, 0,01]	-0,17 [-0,29, -0,05] (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)				
Διάμεση % μεταβολή στον όγκο των T2 βλαβών σε απεικόνιση MRI	-9,3 [-19,6, -0,2] (p=0,31)	-6,5 [-20,7, 2,5]	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Ασθενείς με νέες ή αυξανόμενες σε μέγεθος T2 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Ασθενείς με βλάβες προσλαμβάνουσες Γαδολίνιο μέχρι το 2ο Έτος	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Ασθενείς με νέες υπόπυκνες T1 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Διάμεση % Μεταβολή στο Κλάσμα Εγκεφαλικού Παρεγχύματος	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810

- 1 Συμπεριεχόμενα τελικά σημεία: ARR & CDW. Η μελέτη θεωρείτο επιτυχής αν είχε επιτευχθεί τουλάχιστον ένα από τα τελικά σημεία του σύνθετου πρωτεύοντος τελικού σημείου.
- 2 Η CDW ορίστηκε ως η αύξηση κατά τουλάχιστον 1 βαθμό στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS) από μια βαθμολογία EDSS $\geq 1,0$ κατά την εισαγωγή (αύξηση κατά 1,5 βαθμό για ασθενείς με κατά την εισαγωγή EDSS ίση με 0) που διατηρήθηκε επί 6 μήνες.
- 3 Υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα μεικτό μοντέλο για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Εικόνα 1: Χρόνος μέχρι την έκτη Επιβεβαιωμένη Επίδειξη της Αναπηρίας στη Μελέτη 2



Βαρύτητα υποτροπής: Σε αντιστοιχία με την επίδραση στο ποσοστό υποτροπών, οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 1 (CAMMS323) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή που βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 61%, p=0,0056) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 58%, p<0,0001) σε σύγκριση με την IFNB-1a. Οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 2 (CAMMS32400507) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή ενώ βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 48%, p=0,0121) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 56%, p<0,0001) ή σε νοσολεία (μείωση 55%, p=0,0045) σε σύγκριση με την IFNB-1a. **Επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπηρίας (Confirmed disability improvement, CDI):** Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της CDI ορίστηκε ως η μείωση κατά τουλάχιστον έναν βαθμό στην κλίμακα EDSS από βαθμολογία EDSS ≥ 2 κατά την εισαγωγή, η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες τουλάχιστον. Η CDI είναι μέτρο της εμμένουσας βελτίωσης της αναπηρίας. Το 29% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σημείωσαν CDI στη Μελέτη 2, ενώ μόνο το 13% των ασθενών υπό αγωγή με υποδόρια IFNB-1a έφθασαν σε αυτό το τελικό σημείο. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,0002). Η Μελέτη 3 (μελέτη φάσης 2 CAMMS223) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε ασθενείς με RRMS για ένα διάστημα 3 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν EDSS μεταξύ 0-3,0, τουλάχιστον 2 κλινικά επεισόδια ΠΣ κατά τα 2 προηγούμενα χρόνια και ≥ 1 βλάβη προσλαμβάνουσα γαδολίνιο κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την ΠΣ. Οι ασθενείς

αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα (N=108) ή 24 mg/ημέρα (N=108), χορηγούμενο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες τον μήνα 0 και για 3 ημέρες τον μήνα 12, ή υποδόρια IFNB-1a 44 μ g (N=107) χορηγούμενη 3 φορές ανά εβδομάδα για 3 χρόνια. Σφράνιλα έξι ασθενείς έλαβαν μια τρίτη συνεδρία με LEMTRADA 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 3 ημέρες τον μήνα 24. Στα 3 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο μηνιαίας CDW κατά 76% [λόγος κινδύνων 0,24 (95% CI: 0,110, 0,545), p<0,0006] και ελάττωσε το ARR κατά 67% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,33 (95% CI: 0,196, 0,552), p<0,0001] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNB-1a. Το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες EDSS (βεβαιωμένες σε σύγκριση με τις βαθμολογίες κατά την εισαγωγή) επί 2 χρόνια παρακολούθησης, σε σύγκριση με την IFNB-1a (p<0,0001). **Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας:** Η Μελέτη 4 ήταν μία Φάσης 3, πολυκεντρική, ανοικτή, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας για ασθενείς με RRMS οι οποίοι συμμετείχαν στις Μελέτες 1, 2 ή 3 (προηγούμενες μελέτες φάσης 3 και 2) για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του LEMTRADA. Η μελέτη παρέχει δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για μία διάμεση περίοδο 6 ετών από την έναρξη στις Μελέτες 1 και 2. Οι ασθενείς στη μελέτη επέκτασης (Μελέτη 4) πληρούσαν τα κριτήρια για να λάβουν, κατ'επίκληση, επιπλέον συνεδρίες με LEMTRADA κατόπιν τεκμηριωμένης επανεμφάνισης ενεργότατης της νόσου, που ορίστηκε ως εμφάνιση ≥ 1 υποτροπής της ΠΣ και/ή ≥ 2 νέων ή αυξανόμενων βλαβών στον εγκέφαλο ή στο νωτιαίο μυελό στη μαγνητική τομογραφία (MRI). Οι πρόσθετες συνεδρίες LEMTRADA χορηγήθηκαν ως 12 mg/ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), τουλάχιστον 12 μήνες μετά από την προηγούμενη συνεδρία. Στη Μελέτη 4 εντάχθηκαν το 91,8 % των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg στις Μελέτες 1 και 2. Το 82,7% αυτών των ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Περίπου το ήμισυ (51,2%) των ασθενών που έλαβαν αρχικά LEMTRADA 12 mg/ημέρα στη Μελέτη 1 ή 2 και εντάχθηκαν στη Μελέτη 4, έλαβαν μόνο τις 2 αρχικές συνεδρίες LEMTRADA και καμία άλλη προποιοτική της νόσου θεραπεία καθ'όλη τη διάρκεια των 6 ετών παρακολούθησης. Το 46,6% των ασθενών που έλαβαν αρχικά LEMTRADA 12 mg/ημέρα στη Μελέτη 1 ή 2 έλαβαν επιπλέον συνεδρίες κατόπιν τεκμηριωμένων ενδείξεων ενεργότατης της ΠΣ (υποτροπή και/ή MRI) και της απόφασης του θεράποντος ιατρού για επανέναρξη της θεραπείας. Κανένα χαρακτηριστικό κατά την εισαγωγή στη μελέτη δεν οδήγησε στον εντοπισμό των ασθενών οι οποίοι αργότερα θα λάμβαναν μία ή περισσότερες επιπλέον συνεδρίες. Καθ'όλη τη διάρκεια των 6 ετών από την αρχική θεραπεία με LEMTRADA, οι ασθενείς που συνέχισαν στη φάση παρακολούθησης επέδειξαν ποσοστά υποτροπής της ΠΣ, σχηματισμού εγκεφαλικών βλαβών στην MRI και απώλειας εγκεφαλικού όγκου που ήταν σε συμφωνία με τις επιδράσεις της θεραπείας

ας με LEMTRADA που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των Μελετών 1 και 2, καθώς επίσης και ως επί το πλείστον, σταθερές ή βελτιωμένες βαθμολογίες αναπνοής. Συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης στη μελέτη 4 [επείκτασης], οι ασθενείς που αρχικά θεραπεύτηκαν με LEMTRADA στις μελέτες 1 και 2, αντίστοιχα, είχαν ετσιοποιημένο αριθμό υποτροπών 0,17 και 0,23, επιβεβαιωμένη επιδείνωση της αναπνοής 22,3 % και 29,7 %, ενώ επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπνοής επιτεύχθηκε σε 32,7% και 42,5 % Σε κάθε ένα χρόνο από τη μελέτη 4, οι ασθενείς και από τις δύο μελέτες συνέχισαν να δείχνουν ένα μικρότερο κίνδυνο σχηματισμού νέων T2 (27,4% έως 33,2%) ή ενισχυμένων με γαδολίνιο βλαβών (9,4% έως 13,5 %) και το διάμεσο ετσιοποιημένο ποσοστό αλλαγών στο κλάσμα του εγκεφαλικού παρεγχύματος κυμαίνονταν από 0,19 % σε - 0,09 %. Ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν μία ή δύο επιπλέον συνεδρίες με LEMTRADA, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στο ποσοστό υποτροπών, την MRI ενεργότητα και το μέσο βαθμό αναπνοής κατά την επανάληψη της θεραπείας [συνεδρίες 3 και 4] όταν συγκρίθηκαν με την έκθεση το προηγούμενο έτος. Γι αυτούς τους ασθενείς, το ετσιοποιημένο ποσοστό υποτροπών μειώθηκε από 0,79 το προηγούμενο έτος από τη συνεδρία 3 σε 0,18 το επόμενο έτος και η μέση βαθμολογία στην EDSS από 2,89 σε 2,69. Το ποσοστό των ασθενών με νέες ή αυξανόμενες T2 βλάβες μειώθηκε από 50,8% το έτος πριν από τη συνεδρία 3 σε 35,9% ένα έτος αργότερα και οι ενισχυμένες με γαδολίνιο βλάβες από 32,2 % σε 11,9 %. Παρόμοιες βελτιώσεις στο ετσιοποιημένο ποσοστό υποτροπών, τη μέση βαθμολογία στην EDSS και τις νέες ή αυξανόμενες T2 και ενισχυμένες με γαδολίνιο βλάβες παρατηρήθηκαν μετά από τη συνεδρία 4, όταν συγκρίθηκαν με το αμέσως προηγούμενο έτος. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στη συνέχεια, αλλά δε μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα [n x 3 και 4 έτη μετά από τις επιπλέον συνεδρίες] γιατί πολλοί ασθενείς συμπληρώσαν τη μελέτη πριν να φτάσουν σε αυτά τα χρονικά σημεία. Τα σφάλτα και οι κίνδυνοι από τη χορήγηση 5 ή περισσότερων συνεδριών δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως. **Ανοσογονικότητα:** Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα. Το δεδομένο αντικατοπτρίζει το ποσοστό των ασθενών των οποίων τα αποτελέσματα εξετάστηκαν θεωρήθηκαν θετικά για αντιώματα κατά της αλειτουργουμάμπης, με μια ενζυμική δοκιμή ανοσοπροσρόφησης (ELISA) και επιβεβαιώθηκαν με μια δοκιμή ανταγωνιστικής δέσμευσης. Τα θετικά δείγματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για ενδείξεις αναστολής in vitro με χρήση μιας μεθόδου κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς σε κλινικές δοκιμές για την Π2 έδωσαν δείγματα ορού στον 1, στους 3 και στους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, για να προσδιοριστούν τα αντισώματα κατά της αλειτουργουμάμπης. Το 85% περίπου των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA ήταν θετικοί για αντισώματα κατά της αλειτουργουμάμπης κατά τη διάρκεια της μελέτης και το >90% αυτών των ασθενών ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα που αντέστησαν τη δέσμευση του LEMTRADA in vitro. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της αλειτουργουμάμπης, το έκαναν μέχρι τους 15 μήνες μετά την αρχική έκθεση. Στη διάρκεια 2 συνεδριών δεν υπήρξε συσχέτιση της παρουσίας αντισωμάτων κατά της αλειτουργουμάμπης ή ανασταλτικών αντισωμάτων κατά της αλειτουργουμάμπης με μείωση στην αποτελεσματικότητα, μεταβολή στη φαρμακοδυναμική ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγκυση. Οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά της αλειτουργουμάμπης που παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς συσχετίστηκαν με μη πλήρη εξάλειψη των λεμφοκυττάρων μετά την τρίτη ή την τέταρτη συνεδρία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σαφής επίδραση των αντισωμάτων κατά της αλειτουργουμάμπης στο προφίλ κλινικής αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας του LEMTRADA. Η επίπτωση των αντισωμάτων εξαρτάται σημαντικά από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ανάλυσης. Επιπλέον, η παρατηρούμενη επίπτωση θετικού αποτελέσματος για τα αντισώματα [συμπεριλαμβανομένων και των ανασταλτικών αντισωμάτων] σε κάποια μεθοδό ανάλυσης ενδέχεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η μεθοδολογία της ανάλυσης, ο χειρισμός των δειγμάτων, ο χρόνος διεξαγωγής, οι συγχρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές αγωγές και η υποκείμενη νόσος. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων κατά του LEMTRADA με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην RRMS [βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση]. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA αξιολογήθηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες ενέσεις είτε 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα σε 5 διαδοχικές ημέρες, ακολουθούμενες από 3 διαδοχικές ημέρες στους 12 μήνες μετά την αρχική συνεδρία. Οι συγκεντρώσεις στον ορό αυξάνονταν με κάθε επόμενη χορήγηση μιας συνεδρίας, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Η χορήγηση 12 mg/ημέρα απέδωσε μέση C_{max} 3014 ng/ml την Ημέρα 5 της πρώτης συνεδρίας και 2276 ng/ml την Ημέρα 3 της δεύτερης συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής α ήταν περίπου 4-5 ημέρες και ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των συνεδριών, καταλήγοντας σε χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Η αλειτουργουμάμπη είναι πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη οδός μεταβολισμού είναι η αποικοδόμηση σε μικρά πεπτιδικά και μεμονωμένα αμινοξέα από ενζυγές διασπαρμένα πρωτεολυτικά ένζυμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες βιομετασχηματισμού. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της φυλής και του φύλου στη φαρμακοκινητική του LEMTRADA. Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση: Δεν έχουν διεξαχθεί

μελέτες για την εκτίμηση του καρκινογόνου ή μεταλλαξιογόνου δυναμικού της αλειτουργουμάμπης. **Γονιμότητα και αναπαραγωγή:** Η γαγωγή με ενδοφλέβια αλειτουργουμάμπη σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενες επί 5 διαδοχικές ημέρες [AUC 7,1 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση] δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών διαγονιδιακών ποτικών με αντιδράση CD52. Ο αριθμός των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων ήταν σημαντικά μειωμένος (<10%) σε σχέση με τους μάρτυρες και το ποσοστό ανώμαλων σπερματοζωαρίων (με απόσπαση ή απουσία κεφαλής) ήταν σημαντικά αυξημένο [μέχρι 3%]. Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και συνεπώς δεν θεωρήθηκαν διαμενείς. Σε θηλυκούς ποτικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλειτουργουμάμπη μέχρι 10 mg/kg/ημέρα [AUC 4,7 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση] επί 5 διαδοχικές ημέρες πριν τη συνύληψη με αρσενικούς ποτικούς άγριου τύπου, ο μέσος αριθμός ωχρών σωματίων και των σπέρματων εμφυτεύσιων ανά ποτικό ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με τους μάρτυρες που έλαβαν φορέα, οι κυοφορούμενες ποτικοί που έλαβαν 10 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μειωμένη αύξηση βάρους κατά την κύηση. Μια μελέτη αναπαραγωγικής τοξικότητας σε κυοφορούμενες ποτικούς που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλειτουργουμάμπης μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα [AUC 2,4 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα] επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την κύηση είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση στον αριθμό των μπέρων των οποίων όλα τα έμβρυα νεκρώθηκαν ή απορροφήθηκαν, με παράλληλη μείωση στον αριθμό των μπέρων με διωσμία έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσπλασία ή παραλλαγή των εξωτερικών δομών, των μαλακών μορίων ή του σκελετού σε δόσεις μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα. Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και πιθανή φαρμακολογική δράση της αλειτουργουμάμπης παρατηρήθηκαν σε ποτικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Σε μελέτες σε ποτικούς παρατηρήθηκαν μεταβολές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε νεογνά που εκτέθηκαν στην αλειτουργουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης, σε δόσεις 3 mg/kg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες [AUC ίση με 0,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα]. Η γνωστική, η σωματική και η σεξουαλική ανάπτυξη των νεογνών που εκτέθηκαν κατά τη γαλουχία σε δόσεις αλειτουργουμάμπης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Διπύριο φωσφορικό, διυδρικό [E339]. Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό. Κάλιο χλωριούχο [E508]. Κάλιο φωσφορικό δισόζον [E340]. Πολυσορβικό 80 [E433]. Νάτριο χλωριούχο. Ύδωρ για ενέσιμα. **6.2 Ασυνδυαστότητα:** Ελλείψει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής:** Πυκνό διάλυμα. 3 χρόνια. Αραιωμένο διάλυμα. Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°C - 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται αυτό το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C - 8°C, υπό προστασία από το φως. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξης κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Πυκνό διάλυμα. Φυλάσσεται σε ψυγείο [2°C - 8°C]. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό του για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαγυγέ υάλινο φιαλίδιο των 2 ml, με πόμω εισχώρησης από ελαστικό βουτυλικό και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πόμω [flip-off]. Μέγεθος συσκευασίας: κοίτη με 1 φιαλίδιο. **6.6 Ιδιότητες προφυλάξης απόρριψης και άλλες χειρισμοί:** Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσία σωματιδιακού υλικού ή αλλοίωσης του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρροφήστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σύριγγα, εφαρμόζοντας οσπτική τεχνική. Εγχύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml [0,9%] για έγχυση ή διαλύματος γλυκόζης (5%) για έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλους διαλύτες. Ο σόκος θα πρέπει κατόπιν να αναστραφεί μαλακά για να αναμειχθεί το διάλυμα. Το LEMTRADA δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και συνεπώς απαιτείται προσοχή για να διασφαλιστεί η ασηψία του παρασκευασμένου διαλύματος. Συνιστάται το αραιωμένο προϊόν να χορηγείται αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε απορριπτό φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτείται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΛΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/13/869/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΛΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 08/12/2017. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Νοσοκομειακή τιμή: 6240,14 €
Λιανική τιμή: 7503,89 €

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

