

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ  
ΝΙΚΑΙΑΣ - ΠΕΙΡΑΙΑ

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΟΥ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

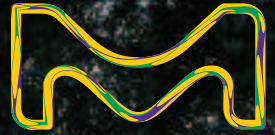


# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2017

28 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ | 01 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2017 | ΑΜΑΛΙΑ HOTEL ΝΑΥΠΛΙΟ

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ:  ONE TO ONE A.E.

T: 210 7254383-385-386 | F: 210 7254384 | E: [info@one2onesa.com](mailto:info@one2onesa.com) | W: [www.onetoone-congress.gr](http://www.onetoone-congress.gr) |  [onetoonecongress](https://www.facebook.com/onetoonecongress)



# REBIF®: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΕΤΡΑΕΙ

Με περισσότερα από 20 χρόνια κλινικής εμπειρίας  
το **Rebif®** συνεχίζει να προχωράει μπροστά



ELCY/REB/1216/0017

EXPERIENCE MATTERS

**Rebif®**  
(interferon beta-1a)

**MERCK**





# TECFIDERA

## Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΑΞΙΖΕΙ



 **Tecfidera**<sup>®</sup>  
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

**ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ  
ΣΗΜΕΡΑ**

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

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 6-7 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@genesispharma.com](mailto:info@genesispharma.com)  
[www.genesispharma.com](http://www.genesispharma.com)

 **GENESIS**  
pharma



να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίωση 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 ερυθρίωση (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 συχνότερες 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/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων αντιδράσεων διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: Πολύ συχνές (≥1/10) - Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) - Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) - Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) - Πολύ σπάνιες (<1/10.000) - Μη γνωστές (δεν μετρούν για εκτιμώμενο με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

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

<sup>1</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν μόνο από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων Ερυθρίωση** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίωσης (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 ερυθρίωση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίωση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνισμός και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίωσης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίωση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίωση, η πλειοπλοπία παρουσιάζει συμπτώματα ερυθρίωσης που ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διακόπησαν λόγω ερυθρίωσης. Σοβαρή ερυθρίωση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνισμό, 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 [7% 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 πλειοπλοπία των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διακόπησαν λόγω των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα, 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 πλειοπλοπία των ασθενών με αυξημένες είτε 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 ασπαρτικής 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 ή ταυτόχρονης αυξήσεις 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 αυξήσεις 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 συμπτωμάτων 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 (4,3%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,0%). Κατά κανόνα, οι εργασιακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είναι περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός οσπριαστικής διάχυσης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένος σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διαδοχικά περιαστικά πρωτεϊνουρίας (≥1+). **Αιματολογικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είναι φυσιολογικοί προς λευκοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της Tecfidera, ο μέσος αριθμός λευκοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, μετά μέρη, ο αριθμός των λευκοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λευκοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λευκοκυττάρων <0,5x10<sup>9</sup>/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λευκοκυττάρων <0,2x10<sup>9</sup>/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 παρόμοια σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λευκοκυττάρων <0,8x10<sup>9</sup>/l ή <0,5x10<sup>9</sup>/l. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφopenίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ηωσινοφιλών 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 (διήμερο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στο 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθормόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διήμερο ποσοστά αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τη δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης σφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες με τους εθνικούς συστήματα αναφοράς Ελλάδας Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Κολαγρός, Αθήνα, Τηλ + 30 21 32040380/337, Φαξ + 30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>. Κύριος Φαρμακευτικός Υπηρεσίας, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ + 357 22608649, Ιστοσελίδα: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) **4.9 Υπερδοσολογία** Έχουν αναφερθεί περιστασιακά υπερδοσολογία του Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφονται σε αυτά τα περιστασιακά περιπτώσεις με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων συμπτωμάτων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την επίλυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδοκίνηση κλινικά.

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen IdC Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/11/3/837/001, EU/11/3/837/002, EU/11/3/837/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΔΕΙΞΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης Έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΛΗΤΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 05/2017 **Λεπτομερής πληροφορία 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 Ενδοκιμιακή (Μ.Τ.):** TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP ΒΤx14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP ΒΤx56: 806,53€**



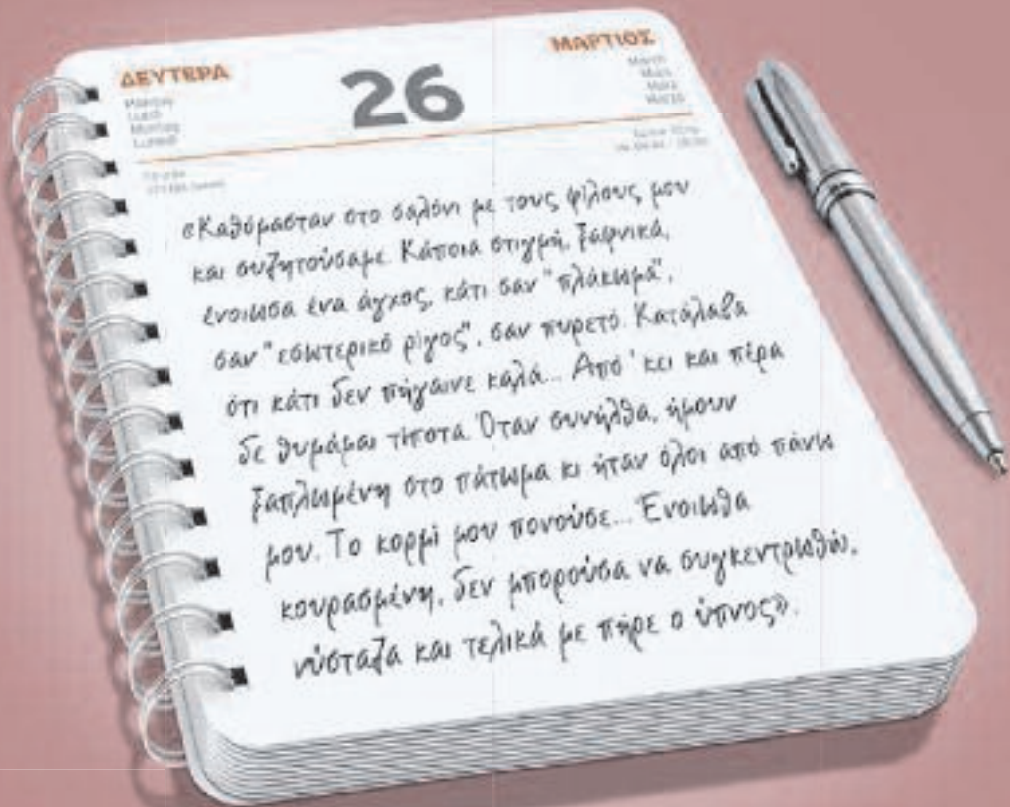
# Καμία απειλή δεν είναι μεγαλύτερη από την πίστη μας στη ζωή.

Στις απειλητικές για τη ζωή νόσους, απαντάμε με στοχευμένες θεραπείες, με αποδεδειγμένο όφελος επιβίωσης, αντιμετωπίζοντας τον κάθε ασθενή σαν ιδιαίτερη περίπτωση.

Στην ευχή κάθε ανθρώπου να μην του συμβεί μια σοβαρή ασθένεια, απαντάμε με προληπτικές εξετάσεις που έχουν καταξιώσει τη Roche ως παγκόσμιο γένη και στο χώρο των διαγνωστικών. Κι όταν δεν έχουμε ακόμα απαντήσεις, συνεχίζουμε να τις αναζητάμε, πάντα με σεβασμό, στο πλευρό του ασθενή.







Ο καθόρισταν στο σαλόνι με τους φίλους μου  
 και συζητούσαμε κάποια στιγμή, φάρμακα,  
 ενοίωσα ένα άγκυρο, κάτι σαν "πλάσμα",  
 σαν "εσωτερικό ριγός", σαν πυρετό. Κατόλαβα  
 ότι κάτι δεν πήγαινε καλά... Από 'κει και πέρα  
 δε θυμάμαι τίποτα. Όταν συνήλθα, ήμουν  
 φατλιωμένη στο πάτωμα κι ήταν όλοι από πάνω  
 μου. Το κορμί μου πονούσε... Ενοίωσα  
 κουρασμένη, δεν μπορούσα να συγκεντρωθώ,  
 νόσταζα και τελικά με πήρε ο ύπνος.



# Lyberen®

λεβετιρακετάμη

Σταθερός έλεγχος των κρίσεων <sup>1</sup>  
 Ποιοτικός χρόνος που διατηρείται <sup>2</sup>



**ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτική Βιομηχανία**  
 Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης  
 • Σεβαστείας 11, 11528 Αθήνα, Τηλ: 2107488711  
 • Πανεπιστημίου 41, 11528 Αθήνα, Τηλ: 2107783410  
 • Εθνικής Αντιστάσεως 114, 55134 Θεσσαλονίκη, Τηλ: 2310459920-1  
[www.elpen.gr](http://www.elpen.gr)

1. Brodie MJ et al., Neurology. 2007 Feb 6;68(6):402-8.  
 2. Zhou B et al., Epilepsy Behav. 2008 Feb;12(2):305-10.

Για την περιήληξη των χαρακτηριστικών του προϊόντος θα πρέπει να απευθυνθείτε  
 στο τμήμα επιστημονικής ενημέρωσης της εταιρείας Elpen.



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2017

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γκέκας Γεώργιος

Θωμαΐδης Θωμάς

Κατσουλάκου Σμαράγδα

Κουκούνη Βασιλική

Μαρκάκης Ιωάννης

Ξυδάκης Ιωσήφ

Παπαδημητρίου Αλέξανδρος

Χουλιάρα Βασιλική



## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Η Νευρολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά “Άγιος Παντελεήμων” σε συνεργασία και υπό την αιγίδα του Ινστιτούτου Πρόληψης Εκπαίδευσης και Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων, διοργανώνει για τέταρτη συνεχή χρονιά Συνέδριο, το οποίο θα πραγματοποιηθεί στο Ναύπλιο, στο Ξενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ, από 28 Σεπτεμβρίου έως 1 Οκτωβρίου 2017.

Όπως ενδεχομένως γνωρίζετε από συμμετοχή σας σε προηγούμενο Συνέδριο μας ή όπως ενδεχομένως έχετε ακούσει από άλλους συναδέλφους, πρόκειται για ένα Συνέδριο, το οποίο έχει θεσμός στο χώρο της Νευρολογίας σε πανελλήνιο επίπεδο, με ένα επιστημονικό πρόγραμμα το οποίο είναι πλούσιο σε κλινικά θέματα και προσελκύει κάθε χρόνο μεγάλη συμμετοχή ιατρών, ειδικευμένων και ειδικευομένων, από όλη την Ελλάδα.

Η μεγάλη ανταπόκριση και συμμετοχή των συναδέλφων μας ωθεί να προσπαθούμε κάθε χρόνο, ώστε το Συνέδριο μας να γίνεται συνεχώς καλύτερο, περισσότερο επίκαιρο και να ικανοποιεί τις ανάγκες των συναδέλφων, τις οποίες πάντοτε λαμβάνουμε υπ’ όψιν μας.

Στο φετινό πρόγραμμα περιλαμβάνονται οι θεματικές ενότητες :

1. Επιληψία 2. Πολλαπλή Σκλήρυνση 3. Αυτοάνοσες εγκεφαλοπάθειες και 4. Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια. Σε κάθε θεματική ενότητα τα επιμέρους θέματα αναπτύσσουν έμπειροι νευρολόγοι, τόσο πανεπιστημιακοί, όσο και γιατροί του ΕΣΥ.

Έχει δοθεί ιδιαίτερο βάρος, ώστε τα θέματα να είναι προσιτά και κατανοητά στη μεγάλη μάζα των συμμετεχόντων ιατρών και να ικανοποιούν τόσο τις διαγνωστικές, όσο και τις θεραπευτικές ανάγκες νοσοκομειακών και εξωνοσοκομειακών ιατρών. Για τον λόγο αυτό στο επιστημονικό πρόγραμμα, σε κάθε ενότητα, έχει προβλεφθεί επαρκής χρόνος, προκειμένου να γίνονται ερωτήσεις και να αναπτύσσεται προβληματισμός και συζήτηση, ώστε να απαντώνται απορίες και να προτείνονται λύσεις.

Επιπλέον έχει προγραμματισθεί παρουσίαση αναρτημένων ανακοινώσεων (posters), στα οποία θα παρουσιαστούν πρωτότυπα, σπάνια περιστατικά με ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον, με σκοπό να αναπτυχθεί η μεθοδολογία στην προσέγγιση και διαχείριση των ασθενών, μέσα από συζήτηση και ανταλλαγή απόψεων. Σημειώνεται ότι για όλα τα posters θα γίνει και προφορική παρουσίαση το πρωί την 1.10.2017, προκειμένου να διατυπωθούν ερωτήσεις και σχόλια.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους για την μεγάλη συμμετοχή σε αναρτημένες ανακοινώσεις, η οποία ξεπέρασε τις προβλέψεις μας.

Αποτελεί τιμή για μας η συμμετοχή όλων των συναδέλφων στο Συνέδριο μας, αλλά ακόμη και εκείνων, οι οποίοι για διάφορους λόγους δεν μπόρεσαν να συμμετάσχουν και τους ευχαριστώ θερμά.

Με θερμούς συναδελφικούς χαιρετισμούς  
Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

**Γεώργιος Γκέκας**

Συντονιστής Διευθυντής

Νευρολογικής Κλινικής

Γ.Ν. Νίκαιας – Πειραιά

E-mail: g.gekas@yahoo.com



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

## 2017

**Πέμπτη 28 Σεπτεμβρίου 2017**

**16:00 – 17:00** Προσέλευση- Εγγραφές

**17:00 – 20:45** **ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ**

Προεδρείο: Π. Ποηλυχρονόπουλος – Σ. Γκατζώνης

**17:00 – 18:30** Ο ρόλος και η διαγνωστική σημασία του ΗΕΓφήματος:

1. σε επεισόδια απώλειας συνειδήσεως
2. στη διάγνωση και παρακολούθηση επιληψίας
3. στις διάφορες εγκεφαλοπάθειες

Ομιλητές: Δ. Κάζης – Δ. Πανδής – Σ. Μαρκούλα

**18:30 – 18:45** Επίδειξη Video – Περιστατικά

Δ. Πανδής

**18:45 – 19:15** Συμπεράσματα – Σχόλια

Σ. Γκατζώνης

**19:15 – 19:30** Διάλειμμα – Καφές

**19:30 – 20:00** Συνήθεις επιληπτικές κρίσεις κατά την παιδική ηλικία

Παρουσίαση: Α. Παπαβασιλείου

**20:00 – 20:15** Ερωτήσεις – Συζήτηση

**20:15 – 20:45** “Λοβοτομή: αναδρομή και διδάγματα από μια ιατρική περιπέτεια”

Διάλεξη: Ν. Διαμαντόπουλος

**21:00** Δείπνο

# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2017



Παρασκευή 29 Σεπτεμβρίου 2017

## 09:00 – 14:15 **ΕΠΙΛΗΨΙΑ**

**09:00 – 10:00** Η γένεση και εξάπλωση του επιληπτικού φαινομένου σε επίπεδο κυττάρου  
Προεδρείο: Α. Παπαβασιλείου  
Ομιλητής: Ι. Μαρκάκης

**10:00 – 10:40** Μορφές επιληπτικών κρίσεων και η κλινική τους σημασία. Εστιακές – Σύνθετες – Γενικευμένες  
Προεδρείο: Α. Αγαθονίκου  
Ομιλήτριες: Β. Χουλιάρα – Σ. Μαρούλια

**10:40 – 11:00** Αυτοάνοσες επιληψίες  
Προεδρείο: Π. Ποιλυχρονόπουλος  
Ομιλητής: Δ. Τσίπτσιος

## 11:00 – 11:30 **Δορυφορική Διάλεξη**

Η Μπριβαρακετάμη στην κλινική πράξη εντός και εκτός νοσοκομείου

Προεδρείο: Α. Αγαθονίκου  
Ομιλητής: Δ. Πανδής

Με την ευγενική χορηγία της **UCB A.E.**



**11:30 – 12:15** Απώλεια συνειδήσεως σημαίνει επιληπτική κρίση;  
Προεδρείο: Θ. Θωμαΐδης  
Ομιλητής: Α. Κωδούνης

**12:15 – 12:30** Διάλειμμα – Καφές



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

## 2017

### Παρασκευή 29 Σεπτεμβρίου 2017

- 12:30 – 12:50** Κριτήρια έναρξης φαρμακευτικής αγωγής  
Κριτήρια διακοπής φαρμακευτικής αγωγής  
Προεδρείο: Β. Κιμισκίδης – Θ. Κωνσταντινίδης  
Ομιλητής: Δ. Κάζης
- 12:50 – 13:10** Μηχανισμός δράσεως αντιεπιληπτικών φαρμάκων  
Επιλογή θεραπευτικού σχήματος  
Προεδρείο: Β. Κιμισκίδης – Θ. Κωνσταντινίδης  
Ομιλητής: Δ. Πανδής
- 13:10 – 13:45** Status Epilepticus. Εστιακό – Γενικευμένο  
Προεδρείο: Σ. Γκατζώνης  
Ομιλητής: Π. Πολυχρονόπουλος
- 13:45 – 14:15** **Δορυφορική Διάλεξη**  
Νέα δεδομένα για την θεραπεία ασθενών με Οζώδη Σκλήρυνση και Επιληψία  
Προεδρείο: Β. Κιμισκίδης  
Ομιλήτρια: Α. Παπαβασιλείου  
  
*Με την ευγενική χορηγία της **Novartis Hellas SACI***
- 14:15 – 16:00** Διακοπή – Γεύμα
- 16:00 – 21:15** **ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ – ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ**
- 16:00 – 16:40** Πολλαπλή Σκλήρυνση  
Μορφές και ιδιαιτερότητες  
Πρόκειται απλά και μόνον για μια νοσολογική οντότητα ή πρόκειται για διαφορετικές;  
Προεδρείο: Γ. Γκέκας – Γ. Δερετζή  
Ομιλητές: Ε. Κούτλας – Β. Κωσταδήμα



## Παρασκευή 29 Σεπτεμβρίου 2017

- 16:40 – 17:20** | Η εξέλιξη στη θεραπεία της νόσου.  
“Παλαιότερες” και “νέωτερες” θεραπείες στις  
προϊούσες μορφές / στην υποτροπιάζουσα μορφή  
και το CIS  
Προεδρείο: Ι. Μυλωνάς – Α. Παπαδημητρίου  
Ομιλητές: Θ. Δαρδιώτης – Μ. Αναγνωστούλη
- 17:20 – 17:40** | Πόσο καθοριστικός είναι ο ρόλος της μαγνητικής  
τομογραφίας στην Π.Σ.. Προβλήματα από την  
εσφαλμένη αξιολόγηση της μαγνητικής τομογραφίας  
Προεδρείο: Β. Κωσταδήμα  
Ομιλητής: Ν. Φάκας
- 17:40 – 18:00** | Ερωτήσεις – Συζήτηση
- 18:00 – 19:00** | **Δορυφορική Διάλεξη**  
Προεδρείο: Κ. Ε. Καραγεωργίου  
**What do we know today about cladribine tablets in  
relapsing remitting multiple sclerosis?**  
Ομιλητής: S. Schippling  
**scIFN-beta1a tiw: παγιωμένες και νέες γνώσεις**  
Ομιλητής: Θ. Κωνσταντινίδης  
  
*Με την ευγενική χορηγία της **Merck S.A.***  
.....
- 19:00 – 19:15** | Διάλειμμα – Καφές



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2017

## Παρασκευή 29 Σεπτεμβρίου 2017

- 19:15 – 20:45** **ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ**  
Προεδρείο: Ε. Χρόνη
- 19:15 – 19:35** **Παθογένεια – Ταξινόμηση**  
Ομιλητής: Χ. Αλεξόπουλος
- 19:35 – 20:00** **Κλινικά χαρακτηριστικά**  
Ομιλητής: Α. Κατερέλιος
- 20:00 – 20:20** **Διαφορική Διάγνωση αυτοάνοσων εγκεφαλοπαθειών**  
Ομιλήτρια: Δ. Παπαδημητρίου
- 20:20 – 20:30** **Παρουσίαση περιστατικού**  
Ομιλήτρια: Σ. Τσιάρα
- 20:30 – 20:45** **Ερωτήσεις – Συζήτηση**
- 20:45 – 21:15** **Δορυφορική Διάλεξη**  
**Έγκαιρη αλλαγή θεραπείας για την αντιμετώπιση της ενεργότητας στη Πολλαπλή Σκλήρυνση**  
Προεδρείο: Γ. Γκέκας  
Ομιλητής: Χ. Μπακιρτζής
- Με την ευγενική χορηγία της **Novartis Hellas SACI***  
.....
- 21:30** **Δείπνο**





Σάββατο 30 Σεπτεμβρίου 2017

## ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

09:00 – 10:30

### ΑΡΤΗΡΙΟΑΡΤΗΡΙΑΚΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΑΕΕ

Προεδρείο: Ε. Κερεζούδη – Τ. Ντόσκας

Ο ρόλος της αθηρωμάτωσης στην δημιουργία ΑΕΕ  
Παροδικά ισχαιμικά ΑΕΕ πρόσθιας και οπίσθιας  
κυκλοφορίας

Ομιλήτρια: Σ. Βασιλοπούλου

Ισχαιμικά ΑΕΕ μεγάλων και μικρών αγγείων

Ομιλήτρια: Α. Τουντοπούλου

Ισχαιμικά ΑΕΕ συνεπεία διαχωριστικών ανευρυσμάτων

Ομιλητής: Κ. Ψυχογιός

10:30 – 11:15

### ΚΑΡΔΙΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΑΕΕ

Προεδρείο: Θ. Θωμαΐδης – Κ. Καρυδάκης

ΑΕΕ, συνέπεια ανοικτού ωοειδούς τρήματος

Ομιλητής: J. Rudolf

ΑΕΕ, κολλική μαρμαρυγή και αρρυθμίες

Ομιλήτρια: Ε. Κορομπόκη

Καρδιακή ανεπάρκεια

Ομιλήτρια: Ε. Κορομπόκη

11:15 – 11:30

Ερωτήσεις – Συζήτηση



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2017

Σάββατο 30 Σεπτεμβρίου 2017

11:30 – 12:15

## Δορυφορική Διάλεξη

Προεδρείο: Γ. Δερετζή

Η Παθοφυσιολογία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης:

Απορίες και διλήμματα

Ομιλήτρια: Γ. Δερετζή

Θεραπείες έναρξης στην Πολλαπλή Σκλήρυνση: Η θέση του Φουμαρικού Διμεθυλεστέρα

Ομιλητής: Δ. Παπαδόπουλος

Με την ευγενική χορηγία της **Genesis Pharma**



12:15 – 12:30

Διάλειμμα – Καφές

12:30 – 13:00

ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας (ESUS). Μια νέα οντότητα

Προεδρείο: Α. Ταβερναράκης

Ομιλήτρια: Ε. Τσιαμάκη

13:00 – 13:30

Οίδημα εγκεφάλου μετά από ΑΕΕ

Προεδρείο: Α. Ταβερναράκης

Ομιλήτρια: Α. Τουντοπούλου

13:30 – 14:00

## Δορυφορική Διάλεξη

Γενική ανασκόπηση των δεδομένων της Οξικής

Γλατιραμέρης

Προεδρείο: Α. Παπαδημητρίου

Ομιλήτρια: Β. Χουλιάρα

Με την ευγενική χορηγία της **Specifar A Teva Company**



14:00 – 16:00

Διακοπή – Γεύμα



## Σάββατο 30 Σεπτεμβρίου 2017

16:00 – 17:30

ΑΕΕ ως επιπλοκή υποκείμενου νοσήματος  
Προεδρείο: Γ. Δερετζή

1. ΑΕΕ, στα πλαίσια αυτοάνοσου νοσήματος  
Ομιλήτρια: Ε. Πελίδου
2. ΑΕΕ, στα πλαίσια κακοήθειας και τοξικών ουσιών  
Ομιλητής: Ι. Εηλιούη

17:30 – 18:00

### Δορυφορική Διάλεξη

Από τα κλινικά δεδομένα στην καθημερινή διαχείριση  
του ασθενούς

Προεδρείο: Ε. Κουρεμένος  
Ομιλήτρια: Β. Κωσταδήμα

Με την ευγενική χορηγία της **Sanofi Genzyme**



18:00 – 18:30

Διάλειμμα – Καφές

18:30 – 19:00

### Δορυφορική Διάλεξη

Η σημασία της τροποποίησης του υποδοχέα S1P για το  
μακροχρόνιο έλεγχο της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Προεδρείο: Θ. Θωμαΐδης  
Ομιλητής: Ε. Κούτλας

Με την ευγενική χορηγία της **Novartis Hellas SACI**



19:00 – 19:20

Θεραπευτική αντιμετώπιση οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ  
Θρομβόλυση – Συντηρητική αντιμετώπιση

Προεδρείο: Κ. Ε. Καραγεωργίου  
Ομιλητής: Κ. Τάκνης



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2017

## Σάββατο 30 Σεπτεμβρίου 2017

**19:20 – 19:40** | **Νευροεπεμβατική αντιμετώπιση ισχαιμικού ΑΕΕ**  
Προεδρείο: Κ. Ε. Καραγεωργίου  
Ομιλήτης: Γ. Παυλίδης

**19:40 – 20:00** | **Ο ρόλος και η χρήση αντιαιμοπεταλιακών /  
αντιπηκτικών στο ισχαιμικό καθώς και  
στο αιμορραγικό ΑΕΕ**  
Προεδρείο: Κ. Ε. Καραγεωργίου – Ι. Ελληούλη  
Ομιλήτρια: Ε. Γιαννούλη

**20:00 – 20:15** | **Ερωτήσεις – Συζήτηση**  
Προεδρείο: Κ. Ε. Καραγεωργίου – Ι. Ελληούλη

**20:15 – 20:30** | **Παρουσίαση περιστατικού**  
Ομιλήτρια: Β. Κουκούνη

**20:30 – 21:15** | **Δορυφορική Διάλεξη**  
**Anti-CD20: Εξελίσσοντας τον θεραπευτικό στόχο  
για την ΠΣ**  
Προεδρείο: Ι. Μυλωνάς  
Ομιλήτρια: Ε. Ανδρεάδου

*Με την ευγενική χορηγία της **Roche Hellas S.A.***



**21:15** | **Δείπνο**

# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2017



## Κυριακή 1 Οκτωβρίου 2017

09:00 – 09:15	<b>“Μυελίτιδες” – “Μυελικά σύνδρομα”</b> Εισαγωγή: Γ. Γκέκας
09:15 – 11:00	Παρουσιάσεις ενδιαφερόντων περιστατικών Προφορικές ανακοινώσεις Προεδρείο: Ε. Χρόνη – Θ. Θωμαΐδης Σχόλια: Π. Ποιυχρονόπουλος – Σ. Βασιλοπούλου
11:00 – 11:15	Ερωτήσεις – Συζήτηση
11:15 – 11:30	Διάλειμμα – Καφές
11:30 – 13:30	Παρουσιάσεις ενδιαφερόντων περιστατικών Προφορικές ανακοινώσεις Προεδρείο: Α. Παπαδημητρίου – Γ. Γκέκας Σχόλια: Μ. Αναγνωστούλη – Ε. Πελίδου – Χ. Αλεξόπουλος
13:30 – 13:45	Ερωτήσεις – Συζήτηση



# ΕΔΡΑΙΩΜΕΝΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ<sup>1-3</sup>

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ **152.500** ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ<sup>4</sup>

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ **487.000** ΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ<sup>4</sup>



TVSad/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 23-25: 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](mailto:info@genesishpharma.com)  
[www.genesishpharma.com](http://www.genesishpharma.com)

## ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. 1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** 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-ιντεγρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μιάς μίας τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου. Όταν διαλύεται σε 100ml κλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,90%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406mg) νατρίου. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Άκρωμα, διαφανές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα. 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το TYSABRI ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλή δραστηριότητα υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών: • Ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα νόσου 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 έκπλησης βλ. παράγραφο 4.4). • 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 προαλαβιζώνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. 4.2 **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η 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 του TYSABRI, ιδιαιτέρως για τον αυξημένο κίνδυνο της Προϊούσιας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώιμα 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. μεθοτρεξόνη, κυκλοφωσφαιδί, αζαθειοπρίνη). Από 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 επανεξετάσει προσεκτικά οι 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, καλά τυφλές μελέτες. Μετά από 2 έτη η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται μόνο μετά από επαριζολόγηση 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). **Επανάληψη** Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4. **Ειδικά πληθυσμιακά χαρακτηριστικά** Το TYSABRI δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού. **Νευρική και ηπατική δυσλειτουργία** Οι ασθενείς δεσφάζονται μελέτες για να εξεταστούν οι επιπτώσεις της νευρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τα φαρμακοκινητικά του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα είναι απαραίτητη σε ασθενείς με νευρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικά πληθυσμιακά** 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 στυμιαία (bolus) ενδοφύδου. 4.3 **Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στον natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Προϊούσια πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κοκκιώξεις, πλην των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. 4.4 **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Προϊούσιας 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 πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο ιός JC προκαλεί επίσης JCV νευροπάθεια των κοκκιωδών κυττάρων (*granule cell neuropathy*, GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TYSABRI. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δπλαδι παρέγκεφαλικό σύνδρομο). Οι παρακάτω 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 (δnl, είναι θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο 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 προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές, 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 διαφόρες 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 στρωματοποίηση 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 αρνητικοί αποτελέσματα 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 φθάσουν στο σημείο θεραπείας τους 2 ετών. Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του ιού JC (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαιρίσεως ή ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (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 πλάσμαφαιρίση εξαιτίας της αφαιρέσεως των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIg (δπλαδι 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) ανατομικής (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί ετήσιας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότητα παρακολούθησης με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύντομο πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εής: • Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δπλαδι 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 αντισωμάτων 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 σε ανοσοκατασταλτικό 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 (δnl., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιοδήποτε 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. **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 υποδωλωτικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιοδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει μαγνητική τομογραφία κατά πρότυπο με αντίθεση (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 παραμείνουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων του TYSABRI μπορεί να ξαναρχιστεί. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδωλωτικών της PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστικά, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρέγκεφαλικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν σχετικά με τη θεραπεία τους το σύνδρομο 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

ΤYSABRI 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, για 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 ανοσοκατασταμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσοολογικής 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 πλασμαφαίρεση. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσοολογικής 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 παρουσιάζεται εντός ημερών έως και μερικών εβδομάδων μετά την πλασμαφαίρεση και να πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της συσχετιζόμενης φλεγμονής κατά την ανάκαμψη από τον 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 ανοσοκατασταμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσοσφύριξη. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρώσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TYSABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκαυφαλίτιδας 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 σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκαυφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκαυφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα. Η οξεία αμφιβλαστροειδική κώρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβλαστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς (ζωστήρα)). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε 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 αμφιβλαστροειδούς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του TYSABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνταγογραφούμενοι 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 διακοπεί έτσι ώστε τυχόν 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. **Εκπαιδευστική καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφώσουν το TYSABRI πρέπει να εξασφαλίζουν 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 εροδοθούν 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 αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερευαίσθησια). **Υπερευαίσθησια Αντιδράσεις υπερευαίσθησας** έχουν συσχετιστεί με το TYSABRI, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της. Ο κίνδυνος υπερευαίσθησας είναι μεγαλύτερος με τις αρχικές έγχυσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μια αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο έγχυσεις) ακολουθούνται από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτήθηκαν στο TYSABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαίσθησας 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 υπερευαίσθησας. Διακόψτε τη χορήγηση του TYSABRI και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερευαίσθησας. Σε ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση υπερευαίσθησας 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 ανενδεδειγμένα (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για την ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιας χορηγίας κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TYSABRI. **Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές 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 αλλοζών από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλοζών από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται αυστηρότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλοζών 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 προσδιορίσουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλής 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 ελαττωθεί ο κίνδυνος επανεργονοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (**Complete Blood Count – CBC**, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TYSABRI για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (δηλ., κυταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλοζών κατευθείαν από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμερόνη σε TYSABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λευκοπενία. Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθυλευτεράτη, η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μετά τη διακοπή της φινγκολιμόνης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σταδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Η τερφλουνομιδία αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της τερφλουνομιδίας από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της τερφλουνομιδίας, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από τερφλουνομιδία σε TYSABRI. Η αλεμτουζομίμηνη 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 αλεμτουζομίμηνη, εκτός εάν το όφελος υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσοανοκτικότητα** Παρουσιάζοντας της νόσου ή συμβάντων που σχετίζονται με την έγχυση 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 επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, καθώς η επιμείνευση παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερευαίσθησας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης στο TYSABRI, ακολουθούνται από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερευαίσθησας κατά την επαναχορήγηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία αντισωμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαίωσης μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με TYSABRI. **Παύση περιστασιακών Σοβαρών αυθόρμητων ανεπιθύμητων ενεργειών** πνευματικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι πνευματικές 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 πνευματικής λειτουργίας παρουσίασαν επίδειξη της μη φυσιολογικής δοκιμασίας της πνευματικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TYSABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της πνευματικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν πνευματική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής πνευματικής βλάβης, η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να διακοπεί. **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 μέσω σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στον natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως ο ιντερφερόνη και η οξική γλατιμερόνη, 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 ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιρρόθεση ανοσοκατασταλτική δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιας χορηγίας στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. **Περιεκτικότητα του TYSABRI σε νάτριο** Το TYSABRI περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml κλωριοχίου νατρίου 9mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7mmol (ή 406mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε διαίτα ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το TYSABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοποιητικό** Σε μια τυχαία, οπλισμένη, ανοικτή μέλεση 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χημική ανοσολογική ανταπόκριση σε ανιμαντιστικό εμπόλιοσμο (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μείωση χημική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεαντιγόνο κΗL (keyhole limpet haemocyanin–την αιμοκυανίνη από πεταλιές *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική 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 γαλουκία** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προκλινικό πνευμονικό κύηση, από περιστασιακά 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 προκλινικό μητρώο κύησης για το TYSABRI περιλαμβάνονταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι



εκβάσεις ήταν διαθέσιμες. Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώτων νεογών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 κατηγοριοποιήθηκαν ως μειζόνες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μπρώτα κύηση στα οποία συμπεριελάμβαναν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία για να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη του TYSABRI. Σε περιστατικό 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 σφάλους-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 νεογέννητα/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI. **Γονιμότητα** Μείωση της γονιμότητας των θηλών νηδίκων χοιρίδων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβαίνουν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. θεωρείται μάλλον πιθανό ότι το natalizumab θα επηρέασε τη επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη συστηματική δόση. **4.7 Επίδρασεις 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 ζήτησης που έχει αναφερθεί συχνά, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να συμβουλεύονται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι αυτή να υποχωρήσει. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύννοχη 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 συστηματική δόση, αναφέρθηκαν ως ζέλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος σχετιζόμενα με την έγχυση. **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 συχνότερες όρονται ως εξής: Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** Συχνές: Ουρολοίμωξη, Ρινοφαρυγγίτιδα **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: Κνίδωση, Όχι συχνές: Υπερευαισθησία **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Συχνές: Κεφαλαλγία, Ζάλη, Όχι συχνές: Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) **Διαταραχές του γαστροεντερικού** Συχνές: Έμετος, Ναυτία **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Συχνές: Αρθραλγία **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Συχνές: Πίση, Πυρεξία, Κόπωση. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** **Αντιδράσεις στην έγχυση** Σε ελεγχόμενες διετές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, οριστές ως ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με την έγχυση μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μιας 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 αναφέρθηκαν πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονταν ζέλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Σε διετές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/ αναφυλακτικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν 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 οι συνηθισμένα συμπτώματα όπως εξάνθημα και κνίδωση. **Ανοσοανεπάρκεια** Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Εμφανίζονταν αντι-natalizumab αντισώματα (μια 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 επίμονα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονταν με την έγχυση και με την επίμονα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονταν ρίγη, ναυτία, έμετος και εξήψη (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμόνοα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμβατών σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευθούν και να επιβεβαιωθούν με μια επίμονη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου τι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμόνοα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμόνοα παρουσία αντισωμάτων. **Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις** Σε διετές 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. Μια περίπτωση διάρροιας από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιρροσθητων ευκαιριακών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλησιονία των ασθενών δεν διέκοψε 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' ότι 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 γεωγραφίτιδας και μηνιγγίτιδας που είχαν προκληθεί από τον ίδιο τον απλό 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 κλινικών ανησυχιών 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 λάμβαναν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και γεωγραφίτιδα). Σοβαρά περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφοτέρους τους οφθαλμούς, 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). **Αιμιά και αιματολυτική αναιμία** Σοβαρά περιστατικά αναιμίας και αιματολυτική αναιμία έχουν αναφερθεί 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 κακοηθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων δισαγώνων θεραπειών πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιοδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. Βλ. παράγραφο 4.3. **Επίδρασεις σε εργαστηριακές εξετάσεις** Σε διετές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αυχένος στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, πωσινοφίλα, βασόφιλα και εμψήνια ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, πωσινοφίλα και βασόφιλα 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 10<sup>9</sup>/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/mm<sup>3</sup>) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα πωσινοφίλων υποχώρησαν. **Παιδιατρικές πληθύνσεις** Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ που συμπεριλήφθησαν σε μια μετα-ανάλυση. Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σήματα ασφάλειας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1 περιστατικό ερπητικής μηνιγγίτιδας 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. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης σφάλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε 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, ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) **4.9 Υπερδόσολογία** Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδόσολογίας. **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 ΑΝΑΒΕΡΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 02/2017 Λειτουργή 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 (Ν.Τ.):** TYSABRI CS, SOLINF 300MG/15ML VIAL BTx1 VIALx15ML: 1.123,61€

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



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

## 2017

### ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

#### Αγαθονίκου Αλέξανδρος

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Γ.Ν.Αττικής ΚΑΤ

#### Αλεξόπουλος Χάρης

Νευροανοσολόγος, Μονάδα Νευροανοσολογίας, Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

#### Αναγνωστούλη Μαίρη

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α., Α΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο

#### Ανδρεάδου Έλσα

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

#### Βασιλοπούλου Σοφία

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας Ε.Κ.Π.Α., Α΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο

#### Γιαννούλη Ερμιόνη

Νευρολόγος, Νευρολογική Κλινική Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

#### Γκατζώνης Στέργιος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α., Α΄ Νευροχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός

#### Γκέκας Γεώργιος

Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά

#### Δαρδιώτης Θέμης

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

### ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

#### Δερετζή Γεωργία

Νευρολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

#### Διαμαντόπουλος Νικόλαος

Συντονιστής Διευθυντής Παιδονευρολογίας, Καραμανδάνειο Νοσοκομείο Παιδών Πατρών

#### Ελληούλη Ιωάννης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Πατρών, Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου

#### Θωμαΐδης Θωμάς

Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου "Ερυθρός Σταυρός"

#### Κάζης Δημήτριος

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ., Γ΄ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»

#### Καραγεωργίου Ε. Κλημεντίνη

MD, PhD, Νευρολόγος Ψυχίατρος Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

#### Καρυδάκης Κλεάνθης

Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος, Γενικού Νοσοκομείου «Λαϊκό»

#### Κατερέλλος Αδαμάντιος

MD, MSc, PhDc, Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου

#### Κερεζούδη Έλλη

Συντονίστρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ, Αθήνα



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

### Κιμισκίδης Βασίλειος

Νευρολόγος, Αναπηρωτής Καθηγητής  
Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.,  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

### Κορομπόκη Ελένη

Παθολόγος, Ειδική Σύμβουλος  
Α΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική,  
Αιγινήτειο

### Κουκούνη Βασιλική

Επιμελήτρια Α΄ Νευρολογικής Κλινικής Γενικού  
Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά

### Κουρεμένος Ευάγγελος

Νευρολόγος, Αναπηρωτής Διευθυντής,  
Νευρολογική Κλινική 251 ΓΝΑ

### Κούτλας Ευάγγελος

Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική  
Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

### Κωδούνης Αντώνιος

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής  
Κλινικής 251 Νοσοκομείου Αεροπορίας

### Κωνσταντινίδης Θεόδωρος

Δρ. Νευρολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής  
Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

### Κωσταδήμα Βένια

Διευθύντρια ΕΣΥ, Πανεπιστημιακή Νευρολογική  
Κλινική Ιωαννίνων

### Μαρκάκης Ιωάννης

Επιμελητής Α΄ Νευρολογικής Κλινικής Γενικού  
Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

### Μαρούλια Σοφία

Επιμελήτρια Α΄  
Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική  
Ιωαννίνων

### Μπακιρτζής Χρήστος

Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Α.Π.Θ.  
Β΄ Νευρολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ

### Μυλωνάς Ιωάννης

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής  
Σχολής Θεσσαλονίκης

### Ντόσκας Τριαντάφυλλος

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Ν.Ν.Α.

### Πανδής Διονύσης

Νευρολόγος  
Α΄ Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Αιγινήτειο  
Νοσοκομείο

### Παπαβασιλείου – Συρίγου Αντιγόνη

Παιδονευρολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια  
Νευρολογικού Τμήματος, Νοσοκομείου  
«Παιδων Πεντέλης»

### Παπαδημητρίου Αλέξανδρος

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής  
Σχολής Θεσσαλίας

### Παπαδημητρίου Δήμητρα

Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής,  
Νοσοκομείου «Ερρίκος Ντυνάν»



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

## 2017

### ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

#### Παπαδόπουλος Δημήτρης

MD, PhD, FEBN, Νευρολόγος-  
Νευροανοσολόγος, Διευθυντής  
Νευρολογικού Τμήματος και Υπεύθυνος  
Ιατρείου Πολλαπλής Σκλήρυνσης  
Ιατρικού Αθηνών, Κλινικής Παλαιού Φαλήρου

#### Παυλίδης Γεώργιος

Ενδοαγγειακός Νευροχειρουργός, Ιατρικό  
Κέντρο Αθηνών

#### Πελίδου Εριέττα – Συγκλητή

Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Ιατρικής  
Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

#### Πολυχρονόπουλος Παναγιώτης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής  
Σχολής Πατρών, Νευρολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου

#### Ταβερναράκης Αντώνιος

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής  
Κλινικής Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

#### Τάκης Κωνσταντίνος

Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος  
Mediterraneo, Γλυφάδα

#### Τουντοπούλου Αργυρώ

Νευρολόγος  
Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Διδάκτωρ Ιατρικής  
Σχολής Αννόβερο

#### Τσιαμάκη Ειρήνη

Νευρολόγος, MD  
Επιστημονικός Συνεργάτης, Νευρολογική  
Κλινική Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου

### ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

#### Τσιάρα Σοφία

Νευρολόγος, Συντονίστρια – Διευθύντρια,  
Νευρολογική Κλινική Γ.Ν. "Γεννηματάς"

#### Τσίτσιος Δημήτριος

Consultant Clinical Neurophysiologist,  
Sunderland Royal Hospital, NHS, UK

#### Φάκας Νικόλαος

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής  
Κλινικής 401 Στρατιωτικό Νοσοκομείο

#### Χουλιάρα Βασιλική

Επιμελήτρια Α΄ Νευρολογικής Κλινικής Γενικού  
Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά

#### Χρόνη Ελισάβετ

Καθηγήτρια Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πατρών, Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου

#### Ψυχογιός Κλήαρχος

Νευρολόγος

#### Rudolf Jobst

Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική  
Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

#### Schippling Sven

Co-Director, Neuroimmunology and Multiple  
Sclerosis Research, Department of Neurology,  
University Hospital Zurich and University of  
Zurich

# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2017



## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΚΑΙ ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ

Η Επιστημονική Εκδήλωση «Θέματα Κλινικής Νευρολογίας 2017» θα πραγματοποιηθεί στο ξενοδοχείο «Αμαλία» στο Ναύπλιο από 28 Σεπτεμβρίου έως 1 Οκτωβρίου 2017.

### ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Η γραμματεία θα λειτουργεί καθ' όλη τη διάρκεια του Επιστημονικού Προγράμματος του Συνεδρίου.

### ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα είναι η Ελληνική.

### ΕΚΘΕΣΗ

Στο πλαίσιο της Επιστημονικής Εκδήλωσης διοργανώνεται έκθεση εταιρειών που δραστηριοποιούνται στο φαρμακευτικό χώρο.

### ΚΑΡΤΕΣ ΣΥΝΕΔΡΩΝ (BADGES)

Οι κάρτες συνέδρων (badges) θα παραδίδονται από τη Γραμματεία της Επιστημονικής Εκδήλωσης και είναι απαραίτητες για την είσοδο τόσο στους συνεδριακούς χώρους όσο και στην έκθεση, καθ' όλη τη διάρκεια της Επιστημονικής Εκδήλωσης. Στη είσοδο της αίθουσας θα υπάρχει σύστημα barcode.

### ΒΕΒΑΙΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Για τη παραλαβή της βεβαίωσης παρακολούθησης, με βάση την εγκύκλιο του ΕΟΦ, απαιτείται η παρακολούθηση του 60% του συνολικού χρόνου του επιστημονικού προγράμματος.

### ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΡΑΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΩΝ

Κατά τη διάρκεια της Επιστημονικής Εκδήλωσης λειτουργεί κέντρο παράδοσης και δοκιμής παρουσιάσεων στη γραμματεία. Οι ομιλητές παρακαλούνται να παραδίδουν σε αυτό το χώρο το υλικό των εισηγήσεων τους (USBs, CDs) τουλάχιστον δύο (2) ώρες πριν την έναρξη της ομιλίας τους.

Προβλέπονται τα εξής Οπτικοακουστικά Μέσα:

H/Y .Office 2010 ή προγενέστερο

Data video Projector (Power Point Presentation)

Η οργανωτική επιτροπή θα διασφαλίσει απολύτως το απαραίτητο των παρουσιάσεων και την προστασία των πνευματικών δικαιωμάτων των ομιλητών επί των παρουσιάσεών τους.

### ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

#### ONE TO ONE S.A.

16 Nikis str, 105 57 Athens – Greece

T +30 2107254383-385-386 F+30 2107254384

E info@one2onesa.com W www.onetoone-congress.gr

Facebook onetoonecongress LinkedIn ONE TO ONE

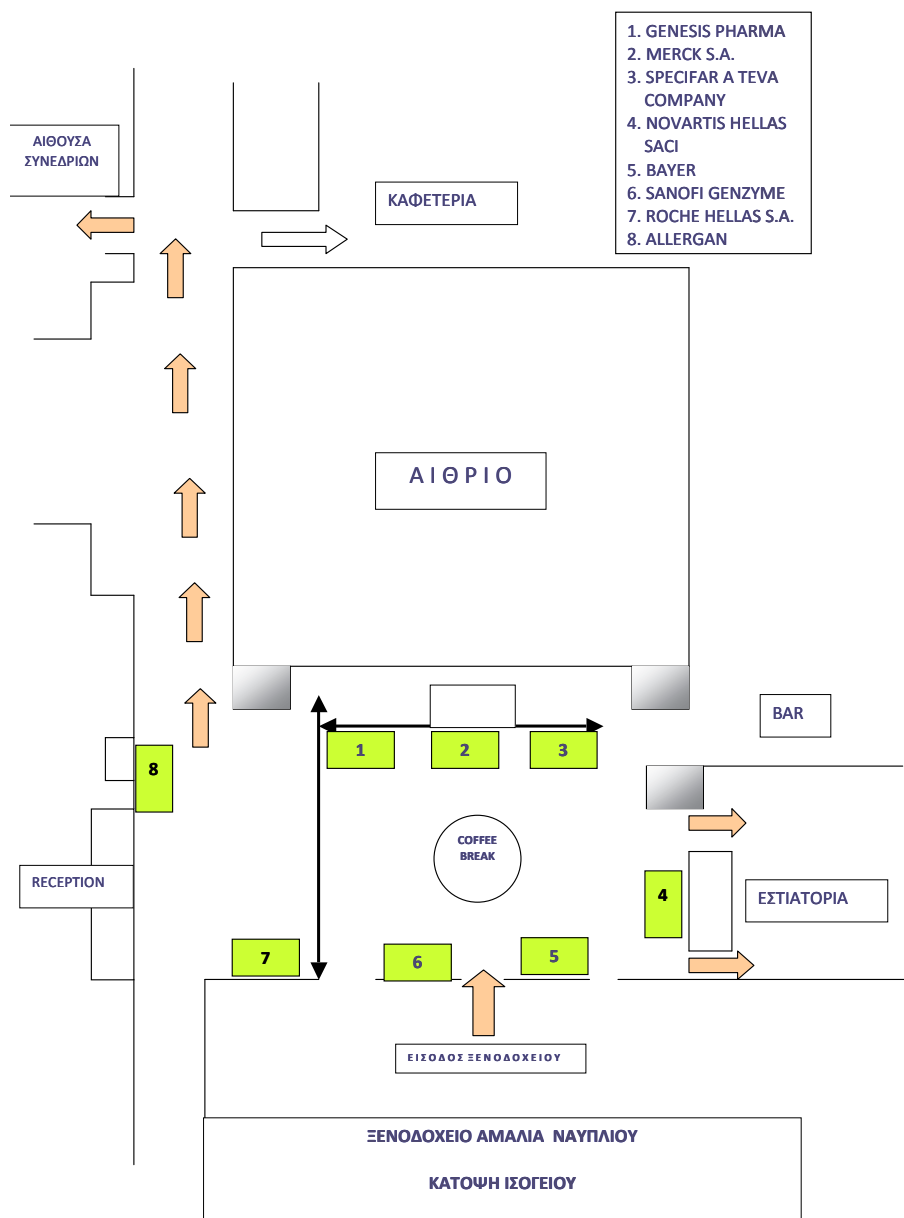




# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

## 2017

### ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΧΩΡΟΥ



# ΘΕΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2017



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η Οργανωτική Επιτροπή του Συνεδρίου ευχαριστεί θερμά τις κάτωθι εταιρείες για τη συμβολή τους στην επιτυχία του Συνεδρίου.





# Αθόρυβη ΔΥΝΑΜΗ

Για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα  
διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

Once-daily   
**AUBAGIO**<sup>®</sup>  
(teriflunomide) 14mg  
tablets

SANOFI GENZYME 

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

Η Περιληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης. Εκδόχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική). 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 τούφε ως αλλάζιο, σχήματος πενταγώνου, με απότυπα στη μία πλευρά («14») και χαράζιμο το λογιότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) (παρακλιματικά με ανατρέξετε στην παραγραφο 5.1 για σημειωτικές πληροφορίες) για τον πληθυσμό στον οποίο η 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 συνιστώμενη δόση του AUBAGIO είναι 14 mg από ημερήσια, Είδος Πληθυσμού: Ηλικιωμένος 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 διουλειογόνια: Η προσοχή στη δόσολογία δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική διουλειογόνια που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική διουλειογόνια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διουλειογόνια (βλ. παράγραφο 4.3). Παιδιατρικές πληροφορίες: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της τεριφλουνομίδης 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 εκδόχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική διουλειογόνια (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστους μεθόδους αντισύλληξης στη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη 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 αποκλειστεί 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 διουλειογόνια του μεσού των οστών ή σοβαρή αναμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοιμωτική, μέχρι αυτή να υποχωρήσει (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική διουλειογόνια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη επαρκής κλινική εμπειρία για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Ασθενείς με σοβαρή υποπρωτεϊναιμία, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο.

**4.4 Ουκενική προιδοποίηση και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Παρακολούθηση: Πριν την αγωγή:** Πριν την έναρξη της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: **●** Η αρτηριακή πίεση **●** Η αμινονασφαιράση της αλανίνης (ALT/SPT) **●** 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 τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: **●** Η αρτηριακή πίεση **●** Η αμινονασφαιράση της αλανίνης (ALT/SPT) **●** Με μέτρηση του πλήρους αριθμού κυττάρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα (π.χ. λοιμωξεία) κατά τη διάρκεια της αγωγής. Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης: Η τεριφλουνομίδη απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 ημέρες έως ότου η συγκέντρωση 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 από πάσα στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της τεριφλουνομίδης (βλ. παράγραφο 4.6 και 5.2 για τη διαδικασία λεπτομερέως). Ηπατικές επιδράσεις: Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου μήνου της αγωγής. Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη—κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες—όπου ενδείκνυται από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκουρόχρωμα ούρα. Σε αυξήσεις της ALT (SGPT) μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού όριου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με τεριφλουνομίδη πρέπει να διακοπεί εάν υπάρχει ύποπτη ηπατική βλάβης: πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με τεριφλουνομίδη 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 τεριφλουνομίδη 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 τεριφλουνομίδη δρασμεύεται σε μεγάλο βαθμό στη πρωτεΐνες και καθώς η δρασμεύση εξαρτάται από τη συγκέντρωσή της λευκαίνιας, οι μη δρασμευμένες συγκέντρωσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Η τεριφλουνομίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καταστάσεις σοβαρής υποπρωτεϊναιμίας. Αρτηριακή πίεση: Κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με τεριφλουνομίδη και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

Λοιμωξεία: Η έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοιμωτική, μέχρι την υποχώρησή της. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμωξέων με την τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ανοσοτροποποιητικής δράσης του AUBAGIO, αν 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 ημιζικής ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση

χολεσταταμίνης ή άνθρακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λοιμωξέων σε έναν ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμωξείες δεν πρέπει να ξεκινούν αγωγή με AUBAGIO μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης/των λοιμωξέων. Η ασφάλεια του AUBAGIO σε άτομα με λανθάνουσα μυστηριώδη δεν είναι γνωστή, καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικά προσημοματοποιητικός έλεγχος για μυστηριώδη. Στους ασθενείς που είναι θετικοί κατά τον προσημοματοποιητικό έλεγχο για μυστηριώδη, πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία με AUBAGIO.

Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα: Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις διάχυσης πνευμονοπαθείας (ILD) στις κλινικές δοκιμές με τεριφλουνομίδη. Ωστόσο, η ILD που είναι μια δυνητικά θανατηφόρος διαταραχή, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, τη μητρική ουσία. Η ILD ενδέχεται να συμβεί οξεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας· ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστορία ILD από αντιμετώπιση με τεριφλουνομίδη, Πνευμονία συμπτώματα, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν αιτία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Αιματολογικές επιδράσεις: Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης πριν επηρεαστεί τον αριθμό 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 διεκρινούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λοιμωξεία). Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία, καθώς και σε ασθενείς με διουλειογόνια του μεσού των οστών ή με κίνδυνο καταστολής του μεσού των οστών. Εάν εμφανιστούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παραπάνω) για τη μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα. Σε περιπτώσεις σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και άλλων ψευδοελαστατικών αγγώνων και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης. Δερματικές αντιδράσεις: Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (συμπεριλαμβανομένου το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τεριφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, αναφέρθηκαν επίσης πολύ σπάνιες περιπτώσεις Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Σύστηματικό Σύνδρομο (σύνδρομο DRESS). Η χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει να διακοπεί στα περιπτώσεις εκλάδοσης στοματιδίτιδας. Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογονόων, οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell), η τεριφλουνομίδη και οποιαδήποτε άλλη πιθανόν σχετιζόμενη αγωγή πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει άμεσα μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτεθούν στην τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.3). Περιφερική νευροπάθεια: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν AUBAGIO (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του AUBAGIO. Ωστόσο, υπάρχει μια ευρεία ποικιλία στην έκταση του αποτελέσματος, 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 οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεοαντίγονα (πρώτος εμβολιασμός) ή με αναμνηστικά αντιγόνα (επανεκκθεση) ήταν ασφαλείας και αποτελεσματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοιμωξείας και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφευχθεί. Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες: Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδη αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, δε συνιστάται η συγχρήγηση τεριφλουνομίδης με τεριφλουνομίδη. Η συγχρήγηση με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελετών ασφαλείας, στις οποίες η τεριφλουνομίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με υπερθερμόν β ή οξική γλατιμερόνη για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφαλείας, αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομίδης. Η μακροχρόνια ασφάλεια αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί. Αλληλεπίδραση από ή με AUBAGIO: Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με υπερθερμόν β ή οξική γλατιμερόνη, δεν απαιτείται περαιτέρω αναμονής κατά την έναρξη της τεριφλουνομίδης μετά από χορήγηση υπερθερμόν β ή οξικής γλατιμερόνης, ή κατά την έναρξη της υπερθερμόν β ή οξικής γλατιμερόνης, μετά από τεριφλουνομίδη. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζικής ζωής της νταλιζουμπίτης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονες ανοσοολογικές επιδράσεις έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της νταλιζουμπίτης, εφόσον το AUBAGIO άρχισε αμέσως μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από νταλιζουμπίτη σε AUBAGIO. Βάσει της ημιζικής ζωής της ψυγκολομίδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου να λευκοκυττάρων να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της ψυγκολομίδης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη ψυγκολομίδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή. Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή I<sub>max</sub> ήταν περίπου 19 ημερες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημερών έως των 14 ημερών (περίπου 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη λήψης δερματινών 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 διασύνθεσης στη γαλακτόζη, ελλείψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλο φαρμακευτικό προϊόν και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομίδη. Η κλινική δοξή βιομεταβιτισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Ισοχρόνι επιλογής του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορών. Η συγχρήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg από ημερήσια για 22 ημέρες) φαιφακίνης (επιλογής των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορών εκροής P-γλυκοπρωτείνης (P-gp) και πρωτεΐνη αντίστασης στον κερκίνο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδη (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδη κατά 40% περίπου. Η φαιφακίνη και άλλοι γνωστοί αγωγοί επιλογής του κυτοχρώματος CYP και επαγωγείς μεταφορών, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβρωβιλάλη, η φανουθίνη και το υπερικό (βάλαμο St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη. Χολεσταταμίνη ή ενεργοποιημένη άνθρακα: Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομίδη να μην αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με χολεσταταμίνη ή ενεργοποιημένη άνθρακα, διότι αυτό προκαλεί ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, εκτός εάν επιδιώκεται ταχεία απομάκρυνση. Προτείνεται ότι ο μηχανισμός αφορά στη διακοπή της εντερικής απορρόφησης ανακλώσης ή/και στη γαστρεντερική διαπίδηση της τεριφλουνομίδης. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της τεριφλουνομίδης με άλλες ουσίες: Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο σύστημα του CYP2C8: ρεπαγλινιδίου: Σημειώθηκε αύξηση της συγκέντρωσης C<sub>max</sub> και της μέσης AUC της ρεπαγλινιδίου (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), επίσης από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινιδίου, η πακλιταξέλη, η ημιγλοζίνη ή η ροσιγλιταζόν, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη. Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο από του στόματος αντισυλληπτικό: 0,03 mg

αθιλιουστραδιόλη και 0,15 mg λεβογορετρίλη; Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC<sub>0-24</sub> της αθιλιουστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) καθώς και της  $C_{max}$  και της AUC<sub>0-24</sub> της λεβογορετρίλης (κατά 1,33 και 1,41 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουονιδής. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της τερφλουονιδής δεν αναμένεται να επηρεάσει δρασμένως την αποτελεσματικότητά της από το στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται η προσρόφησή της και η θεραπεία της από το στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την τερφλουονιδή. **Επίδραση της τερφλουονιδής στο υποστρώμα του CYP1A2: καφεΐνη** Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουονιδής επέφεραν μείωση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της καφεΐνης (υποστρώμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τερφλουονιδή ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγός του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλβεξίνη, η αλοστερόνη, η θεοφυλλίνη και η τριζιδινίλη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τερφλουονιδή, αφού μπορεί να οδηγηθεί σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων. **Επίδραση της τερφλουονιδής στη βαρφαρίνη:** Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουονιδής δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τερφλουονιδή δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομολοποιημένης σχέσης (INR) όταν η τερφλουονιδή συγχρηγήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχρηγήθεται με τερφλουονιδή, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR. **Επίδραση της τερφλουονιδής στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):** Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της κεφακλόνης (κατά 1,43 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουονιδής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τερφλουονιδή είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η τερφλουονιδή συγχρηγήθεται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόνη, η βενζυλοπενικιλίνη, η υπροφολοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η σιμετιδίνη, η μεθотреξάτη, η ζιδοβουδίνη. **Επίδραση της τερφλουονιδής 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 ροσοβαστατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουονιδής. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε εκδήλωση επίδρασης αυτής της αύξησης της ροσοβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγής HMG-CoA. Για τη ροσοβαστατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχρηγήσης με τερφλουονιδή. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθотреξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαζίνη, δαουνορουμπίνη, δοξορουμπίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγής HMG-Co (π.χ. συμβαστατίνη, ατρωστατίνη, προβαστατίνη, μεθотреξάτη, νταγιλινιδή, ρεπαγλινιδή, ριφαμπικτίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση τερφλουονιδής 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 άδρα λόγω της αγωγής με τερφλουονιδή θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3). **Εγκυμοσύνη:** Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τερφλουονιδής στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τερφλουονιδή ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τερφλουονιδή 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 τερφλουονιδής στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να συνζήσουν με το θεράποντα ιατρό τυχόν προθέσεις διακοπής ή αλλαγής 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 τερφλουονιδής 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 τερφλουονιδή, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, η 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 τερφλουονιδής στο πλάσμα αναμένεται να υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l για μέσο διάστημα 8 μηνών, ωστόσο, σε ορισμένους 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 τερφλουονιδής στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τερφλουονιδής στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 ημερών. 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 δείγματος, απευθυνθείτε στον Κότσο της Άδειας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπό του (βλ. παράγραφο 7). **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης** Μετά τη διακοπή της αγωγής με τερφλουονιδή: • χολεστυραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστυραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, ενώ 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. Ωστόσο, ανεξάρτητα από τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης που θα εφαρμοστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να γίνει επιβεβαίωση με δύο χωριστές εξετάσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 14 ημερών, ενώ απαιτείται περίοδος αναμονής ενόμιση 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 οιστρογόνων και προγεστανόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης. **Θηλασμός:** Μελέτες σε ζώα έδειξαν απεικρίση της τερφλουονιδής στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, οι γυναίκες που θηλάζουν δεν πρέπει να λαμβάνουν τερφλουονιδή. **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 Επιδράσεις 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 λεφλουονιδή, τη μητρική ουσία της τερφλουονιδής, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας: Συνολικά 2267 ασθενείς εκτέθηκαν στην τερφλουονιδή (1155 σε τερφλουονιδή 7 mg και 1112 σε τερφλουονιδή 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045 και 1002 ασθενείς στις ομάδες τερφλουονιδής 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία μελέτη σύγκρισης με άλλη δραστική ουσία (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με τερφλουονιδή) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ). Η τερφλουονιδή είναι ο κύριος μεταβολίτης της

λεφλουονιδής. Το προφίλ ασφαλείας της λεφλουονιδής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τερφλουονιδή σε ασθενείς με ΠΣ. Η συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που λαμβάνουν τερφλουονιδή μία φορά ημερησίως. Εντός αυτού του πληθυσμού ασφαλείας, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τερφλουονιδή ήταν οι εξής: πονοκέφαλος, διάρροια, αυξημένες τιμές ALT, ναυτία και άλγεκτια. Γενικά, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η άλγεκτια ήταν ήπιες έως μετριας μορφής, 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 τερφλουονιδή 7 mg ή 14 mg σε  $\geq 1\%$  υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνήθη: 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 παρασιτώσεις (βλ. παράγραφο 4.4)		Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Θρογγίτιδα, Παροξυσμική Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαγγραινώδης Στοιμακίτις έμφης, Οδοντική Λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών			Σοβαρές λοιμώξεις υπερκαλυπνόμενες της σημασίας*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), Ανομία	Ήπιες μορφές θρομβοπενία (μειωμένα $< 100$ G/l)		Αντιδράσεις υπερκαλυπνόμενες (μειωσις ή όψις) υπερκαλυπνόμενες της αναλώσεως και του ανοσοκλάματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησία, Ισχυαλγία, Συνδρομο καρπιαίου σιναλγία		Υπερσθηθρία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών			
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				Διέμφση πνευμοθώραξ*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Άγχος άνω κοιλιακής χώρας Έμετος, Οδοντοπία			Παγκρεπάτιδα, Στοιμακίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα, Ακμή			Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολυουρία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Άγχος			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) (βλ. παράγραφο 4.4)	Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT) (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση παραπρωτεϊνών αμινοτρανσφεράσης (βλ. παράγραφο 4.4), Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4), Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				Μετατραυματικός πόνος	

\*: Μόνο βάσει των δεδομένων για τη λεφλουονιδή. α: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Αλωπεκία:** Η αλωπεκία αναφέρθηκε με λέπτυνση των τριχών, μείωση πυκνότητας της τριχοφυΐας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υφής των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τερφλουονιδή 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφηκαν ως διαχύτες ή γενευμενικές 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 τερηλουμιόλη 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της Θεραπείας λόγω αλαλαξίας ήταν 1,3% στην ομάδα τερηλουμιόλης 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φάρμακου. **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 - Πλήθυσμος ασφάλειας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες		
	εικονικό φάρμακο (N=997)	Τερηλουμιόλη 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%)

Ηπτες αύξεις της τρανσαμινικής ALT σε τρεις χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τερηλουμιόλη απ' ό,τι στις ομάδες του εικονικού φάρμακου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινικής εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση 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 τερηλουμιόλη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% των ασθενών να λαμβάνουν το εικονικό φάρμακο - η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τερηλουμιόλη 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 τερηλουμιόλη 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 λοιμωξεών με την τερηλουμιόλη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές εκαιρικές λοιμώξεις συνδεθήσαν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Αιματολογικές επιδράσεις:** Μια μέση μείωση που επιβεβαιώθηκε στον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοσικές με το AUBAGIO, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνδέεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιείται 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 πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου αγκώνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τερηλουμιόλη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγισιμίας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 899 ασθενείς) στην ομάδα τερηλουμιόλης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 899) στην ομάδα του εικονικού φάρμακου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τερηλουμιόλης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς. **Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες):** Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τερηλουμιόλη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοεπιθηλιακών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επιρραζόταν στο ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας). **Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τερηλουμιόλη 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 του τομέα της υγιονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε 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  
Ιστοσελίδα: <http://www.efa.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία: Συμπτώματα:** Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τερηλουμιόλη σε ανθρώπους. Τερηλουμιόλη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωνούσαν με το προφίλ ασφάλειας της τερηλουμιόλης 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 ανωχής (βλ. παράγραφο 5.2). **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΔΟΤΗΣΕΙΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδίκος ATC: L04AA31. **Μηχανισμός δράσης:** Η τερηλουμιόλη είναι ένας ανοσοπροστατευτικός παράγοντας με αντιελεγκμονοειδείς ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διϋδροοξυριδική αφυδρογόναση (DHO-DH), που απαιτείται για τη *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης. Ως συνέπεια, η τερηλουμιόλη μειώνει τον πολλαπλασιασμό των διαιρούμενων κυττάρων που χρειάζονται τη *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η τερηλουμιόλη ασκεί τη θεραπευτική της δράση στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά διαμεσολαβείται από ένα μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** **Ανοσοποιητικό σύστημα:** Επιδράσεις στον αριθμό των κυττάρων που ανοσοποιούνται στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η τερηλουμιόλη 14 mg μια φορά την ημέρα οδήγησε σε μία ψευδή του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του 0,3 x 10<sup>9</sup>/l, η οποία 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 ενδεδειχτή μελέτη του διαστήματος QT

που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η τερηλουμιόλη σε μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης δεν έδειξε δυνατότητα παράστασης του διαστήματος QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ τερηλουμιόλης και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντίστοιχη 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 τερηλουμιόλη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του ψωφόρου ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα τερηλουμιόλης 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 πειραματικής δόησης. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:** Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχθηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άμαξ ημερησίως δόσεις τερηλουμιόλης 7 mg και 14 mg σε ασθενείς με ΥΠΣ. Συνολικά 1088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχοποιήθηκαν στη μελέτη TEMSO η οποία διήρκεσε 14 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) τερηλουμιόλη ή εικονικού φαρμάκου (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 εισόδου τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία  $\leq 5$  της Δευτερευμένης Κλίμακας 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 δευτερεύουσα 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/ 298 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS  $\geq 3,5$  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 προτροπική 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 τυχοποιήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) τερηλουμιόλη ή εικονικού φαρμάκου (n= 389) για μερμητικό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], 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 εισόδου τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία  $\leq 5$  της Δευτερευμένης Κλίμακας 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 δευτερεύουσα 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 δόση. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50/ 298 ασθενείς (25,5%) είχαν βαθμολογία EDSS  $\geq 3,5$  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 προτροπική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

N	Πίνακας 1 Κύρια Αποτελέσματα (για την εγκεκριμένη δόση, πληθυσμός ITT)			
	Μελέτη TEMSO Τερηλουμιόλη 14 mg 358	Εικονικό φάρμακο 363	Μελέτη TOWER Τερηλουμιόλη 14 mg 370	Εικονικό φάρμακο 388
<b>Κλινικές Εκβάσεις</b>				
Επιπονημένο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
Διαφορά κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	-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 <sub>95%</sub> )	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)***	
3μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Λόγος κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Λόγος κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
<b>Τελικό σημείο MRI</b>				
Μεταβολή στο BOD <sup>επιπέδου T2/T1</sup>	0,72	2,21		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	67%**			
Μέσος Αριθμός βλαβών που προλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI <sub>95%</sub> )	-0,80 (-1,20, -0,39)***		Δεν μετρήθηκε	
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/επιπέδων	0,75	2,46		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI <sub>95%</sub> )	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 (υποπεκτικές στις T2 και T1) σε ml

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου: Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και τα χρόνια έως τη 3μηνη 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 με μία ή περισσότερες βλάβες που προλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεφάλου. Δεν πραγματοποιήθηκε παράμοια ανάλυση υποομάδας στην TOWER αφού δεν ελήφθησαν δεδομένα MRI. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απέχουν να ανταποκριθούν σε ένα πλήρες και επαρκές σχήμα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) ιντερφερόν β, έχοντας τουλάχιστον μια υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία και τουλάχιστον 9 υπόπικνες βλάβες στις T2 σε MRI κrania ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προλαμβάνει γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα μη μεταβλητό ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών το προηγούμενο έτος όπως συγκρινούνται με τα προηγούμενα 2 έτη. Η μελέτη TORIC ήταν μια διπλή τυφή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις άμαξ ημερησίως δόσεις τερηλουμιόλης 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 πρώτευον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δεύτερου κλινικού

επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς ταχιοποιήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τερφλουονιδής 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 τερφλουονιδής 14 mg (πλήκιο κίνδυνος: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TOPIC επιβεβαιώσαν την αποτελεσματικότητα της τερφλουονιδής στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) (περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό απομεινωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διάσπαρτο στο χρόνο και στο χώρο). Η αποτελεσματικότητα της τερφλουονιδής συγκρίθηκε με αυτή της υποδοσίας ιντερφερόνης β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 mg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 ταχιοποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδων (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδων). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όπως από τα δύο προηγούμενα χρονικά) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τερφλουονιδής 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με αιτίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), ελλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψης 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%), ελλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο (1%). Η τερφλουονιδής 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την ιντερφερόνη β1α ως προς το πρωτέον τελικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθοδού Karlan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (τερφλουονιδής 14 mg έναντι ιντερφερόνης β1α, 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 γέννηση 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 ΦαρμακοκINETIKΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:** Απορρόφηση: Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τερφλουονιδής, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκINETIKΗ της τερφλουονιδής. Σύμφωνα με τις μείζονες προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκINETIKΗΣ που υπολογίστηκαν από την πληθυσμιακή φαρμακοκINETIKΗ ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης προσεγγίζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης] και ο εκτιμώμενος λόγος θρόσσης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον. **Κατανόηση:** Η τερφλουονιδής δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκοαίματινη και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανόησης είναι 111 μl μετά από μια ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Ωστόσο, αυτό αποτελεί πιθανότατα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανόηση στα όργανα αρουραίων. **Βιοσταχυοχωρησιμότητα:** Η τερφλουονιδής μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο στατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια όδους βιοσταχυοχωρησιμότητας της τερφλουονιδής είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα όδους τον οξείδωση. Οι δευτερεύουσες όδοι είναι η οξείδωση, η N-ακυλίωση και η οξείδωση με θειικά. **Αποβολή:** Η τερφλουονιδή απεκκρίνεται στη γαστρεντερική όδο, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητο φαρμακοκINETIKό προϊόν και πιθανότατα με άμεση εκκρίση. Η τερφλουονιδή είναι ένα υπόσπασμα το με ταφερσα εκρής BCRP, ο οποίος πιθανώς να συμβάλλει στην άμεση εκκρίση. 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 χολεστυραμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκINETIKών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τερφλουονιδής 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 τερφλουονιδής είναι 30,5 ml/h. **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης:** *Χολεστυραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας* Η αποβολή της τερφλουονιδής από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τερφλουονιδής που μετρήθηκαν στο πλαίσιο μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερφλουονιδής με 8 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με τερφλουονιδή κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερφλουονιδής, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεντρώσεων τερφλουονιδής στο πλάσμα και με τη χολεστυραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της τερφλουονιδής και τη χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση τερφλουονιδής 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 αντοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλός ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζονται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων τερφλουονιδής στο πλάσμα). **Προμικτότητα/μη γραμμικότητα:** Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση τερφλουονιδής 7 έως 14 mg. **Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες 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 λευκοκυττάρων και χολερυθρίνης. Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων παραμένει περιορισμένη (≤31%). *Ηπατική δυσλειτουργία* Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκINETIKΗ της τερφλουονιδής. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η τερφλουονιδή αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.3). *Νεφρική δυσλειτουργία:* Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκINETIKΗ της τερφλουονιδής. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για τη ασφάλεια:** Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τερφλουονιδής σε ποντικούς, αρουραίους 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/γαστρεντερική όδο, στα αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Ανάμια, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς αιμολυξίες, συσχετίστηκαν με τις επιδράσεις στο μυελό των οστών ή/και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις αντανακλούν τον βασικό τρόπο δράσης της ουσίας (αναστολή των διαιρουμένων κυττάρων).

Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της τερφλουονιδής. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχη ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο. Η τερφλουονιδή δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* βεβαίως έμμεσα επίδραση οφειλόμενη στην ανομοιογένεια της δεξαμενης νουκλεϊοτίνων που προκύπτει από τη φαρμακολογία της αναστολής της DNA-DH. Ο ελάχιστος μεταβολίτης TFMA (4-τριφθορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε μεταλλαξιογένεση και κλαστογένεση *in vitro* αλλά όχι *in vivo*. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς. Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε στους αρουραίους, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της τερφλουονιδής στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν υπήρξαν εξωτερικές δυσπλασίες στους απογόνους αρσενικών αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί τερφλουονιδή πριν από το ζευγάρισμα με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η τερφλουονιδή ήταν εμβρυοτοξική και τετατογόνος σε αρουραίους και κούνια σε δόσεις που εμπόδιζαν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης όταν η τερφλουονιδή χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της θεραπείας με τερφλουονιδή θεωρείται χαμηλός. Η εκτιμώμενη έκθεση του πλάσματος των θηλεών ατόμων μέσω του σπέρματος ενός άνδρα που έλαβε θεραπεία αναμένεται πως είναι 100 φορές χαμηλότερη από ότι με την έκθεση του πλάσματος μετά τη λήψη 14 mg τερφλουονιδής από του στόματος.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

- λακτόζη μονοϋδρική
- άμυλο αραβοσίτου
- κυτταρίνη μικροκροστοαλική
- άμυλο καρβοξυμεθυλωμένου νατρίου (τύπου Α)
- υδροξυπροπιλοκυτταρίνη
- μαγνήσιο στεατικό
- υπρομελλόζη
- τιτανίου διοξείδιο (E171)
- τάλκης
- πολυαιθυλενογκόλη 8000
- λάκα αργιλούχο ινδοκαρμίνης (E132)

Επικάλυψη δισκίου

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής 3 χρόνια

### 6.4 Ισότητες προφύλαξης κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### 6.5 Φύση και συστατικά που περιέχει

Κυψέλες από αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία) και συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία. Κάθε καρτέλα είναι τοποθετημένη σε προστατευτικό περιβλήμα.

Διατήρησης κυψέλες, μονάδων δόσης από αλουμίνιο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ισότητες προφύλαξης απόρριψης

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

## 7. ΚΑΤΟΣΧΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΕΙΞΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis group

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Γαλλία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΙΞΗΣ 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/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΙΞΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Οκτώβριος 2015

Νοσοκομειακή τιμή 638,30€

Λιανική τιμή 801,42€

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

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