

6^ο



ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

09 - 12 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

Στο 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο χορηγούνται Μόρια
Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CMD credits)
από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ONE TO ONE



Νίκης 16, Τ.Κ. 105 57

Τηλ.: 2107254383-385-386 • Fax: 2107254384

Email: info@one2onesa.com

<http://www.onetoonecongress.com>

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

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ LIMNEON

ΚΑΣΤΟΡΙΑ

ΕΠΑΝΑΣΧΕΔΙΑΖΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΕΠΑΝΑΚΑΘΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

PLEGRIDY: Η πρώτη και μοναδική πεγκκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα-1α που ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς στην υποτροπιάζουσα, διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση^{1,2}

- 36% μείωση του ετησιοποιημένου ρυθμού υποτροπών³
- 54% μείωση του κινδύνου εξέλιξης της αναπηρίας επιβεβαιωμένης στις 24 εβδομάδες¹
- Υποδόρια χορήγηση κάθε 2 εβδομάδες¹



Βιβλιογραφία:

- Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Plegridy
- Tramacere I et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9, Art. No.: CD011381.DOI: 10.1002/14651858.CD011381
- Calabresi PA et al. *Lancet Neurol*. 2014;Jul;13(7):657-65

Για Συνταγογραφικές Πληροφορίες ανατρέξτε στη σελίδα 3 του εντύπου
Περισσότερες πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.

ΚΑΘΕ 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ¹

 **plegridy**[®]
(πεγκιντερφερόνη βήτα-1α)
ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ¹

 **GENESIS**
pharma

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

 **Biogen.**

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ▼

[illegible]

Δόση	Χρόνος*	Ποσότητα (μικρογραμμάρια)	Ετικέτα συσκευής τύπου πένος
Δόση 1	Ημέρα 0	63	Πορτοκαλί
Δόση 2	Ημέρα 14	94	Μπλε
Δόση 3	Ημέρα 28	125 (πλήρης δόση)	Γκρι

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια περιλαμβανομένης της θρομβωτικής θρομβοκυβαντικής πορφύρας/του αιμορρικού αιμολυτικού συνδρόμου*	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Επιληπτική κρίση	Πολύ συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση†	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνιστός Κνίδωση	Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Αρθραλγία	Πολύ συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρωσικό σύνδρομο, σπειραματοσκλήρυνση	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ερύθημα της θέσης ένεσης Γριπώδες σύνδρομο Πυρεξία Πύν Άλγος της θέσης ένεσης Εξοσθένωση Κνησμός της θέσης ένεσης Υπερθέρμωση Άλγος Οίδημα της θέσης ένεσης Θερμότητα στη θέση ένεσης Αιμάτωμα της θέσης ένεσης Εξάνθημα στη θέση ένεσης Διάγκωση της θέσης ένεσης Δυσχρωματισμός της θέσης ένεσης Φλεγμονή της θέσης ένεσης Νεκρωσία της θέσης ένεσης	Πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Γ-γλουταμυλο-τρανσφεράση αυξημένη Αιμοσφαιρίνη μειωμένη Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος Μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων	Συχνές Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κοιτόληψη	Συχνές Συχνές

[illegible]

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

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

Ο πληθωρισμός των ιατρικών Συνεδρίων είναι ένα αναμφισβήτητο γεγονός, που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής και συζήτησης. Ο αριθμός των συνεδριακών εκδηλώσεων ανά μήνα (ας την ονομάσουμε πυκνότητα συνεδρίων), αγγίζει σε κάποιες ειδικότητες τις οκτώ, δηλαδή δύο ανά εβδομάδα.

Στη δική μας ειδικότητα της Νευρολογίας, αν και η πυκνότητα των συνεδριακών εκδηλώσεων είναι σημαντικά μικρότερη, προσεγγίζει τις δύο ανά μήνα.

Η εξισορρόπηση από τις υπερβολές μπορεί να επέλθει, όπως και στην πραγματική οικονομία, με την ισορροπία ανάμεσα στην προσφορά και τη ζήτηση. Από αυτήν τη σκοπιά, η Κλινική Νευροφυσιολογία καλύπτει πραγματικές ανάγκες μαθησιακής ζήτησης από το 1963, το έτος ίδρυσης της «Ελληνικής Εταιρείας Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας και Κλινικής Νευροφυσιολογίας». Εκείνα τα χρόνια δεν είχε ιδρυθεί ακόμη η Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, αλλά υπήρχε η ενιαία Εταιρεία Νευρολογίας και Ψυχιατρικής.

Μισό και πλέον αιώνα αργότερα, ο «νόμος» της προσφοράς και ζήτησης καταξιώνει την παρουσία της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας και την καθιερώνει σαν έγκυρο φορέα συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Κλινική Νευροφυσιολογία, μέσω της διοργάνωσης τόσο του ετησίου Πανελληνίου Συνεδρίου της, όσο και των δύο Εκπαιδευτικών Πενθήμερων Σεμιναρίων Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας και Ηλεκτρομυογραφίας.

Σας προσκαλούμε, με την προσδοκία της ενεργού συμμετοχής σας, στις εργασίες του 6^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου «Ημέρες Κλινικής Νευροφυσιολογίας».

Εκ μέρους του Δ.Σ. της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

Ο Πρόεδρος



Θεόδωρος Κωνσταντινίδης



6^Ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ: Θ. Κωνσταντινίδης

ΜΕΛΗ

Ε. Αναγνώστου
Μ. Αντωνοπούλου
Σ. Αριστείδου
Α. Βούλγαρης
Χ. Καραγιαννίδης
Π. Κουτσόπετρας
Μ. Κρομμύδα
Α. Κωδούνης
Δ. Μανώλη
Κ. Μπίσσας
Δ. Πανδής
Π. Φιρινίδης
Μ. Χαρίτου

6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΕΜΠΤΗ, 9 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

16:00 - 16:40 Προσέλευση - Εγγραφές

16:40 - 16:50 Προσφώνηση του Προέδρου της Ελληνικής Εταιρείας
Κλινικής Νευροφυσιολογίας (ΕΕΚΝ)
Θεόδωρου Κωνσταντινίδη

16:50 - 18:00 Τρόποι αξιοποίησης των ΗΕΓ μελετών

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Νικόλαος Βλαϊκίδης

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

Παναγιώτης Πολυχρονόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

16:50 - 17:10

Δοκιμασίες ενεργοποίησης στα ΗΕΓ ρουτίνας

Στέλιος Γιαννακόδημος

Δρ. Νευρολόγος - Νευροφυσιολόγος, Ιατρείο Επιληψίας,
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

17:10 - 17:30

Μελέτες ύπνου

Αναστάσιος Μπονάκης

Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ, Β' Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο

17:30 - 17:50

24ωρες video-ΗΕΓ καταγραφές

Διονύσιος Πανδής

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

17:50 - 18:00

Ερωτήσεις - Συζήτηση

18:00 - 18:15

Διάλειμμα

6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΕΜΠΤΗ, 9 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

18:15 - 19:25	Δεδομένα για τη χρησιμότητα του ΗΕΓραφήματος ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ Χαριτωμένη Πιπερίδου <i>Καθηγήτρια Νευρολογίας ΔΠΘ</i> Σοφία Μαρκούλα <i>Επιμελήτρια Α', Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων</i>
18:15 - 18:35	Στο ΤΕΠ. 1η μέρα νοσηλείας Δημήτριος Κάζης <i>Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπανικολάου»</i>
18:35 - 18:55	Στην Ψυχιατρική Παναγιώτης Πολυχρονόπουλος <i>Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών</i>
18:55 - 19:15	Στην Άνοια Διονύσιος Πανδής <i>Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας</i>
19:15 - 19:25	Ερωτήσεις - Συζήτηση
19:25 - 19:40	Διάλειμμα

6^Ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΕΜΠΤΗ, 9 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

19:40 - 20:10 Οικογενής Αμυλοειδική Πολυνευροπάθεια:
από τη διάγνωση στη θεραπεία

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Αντώνιος Κωδούνης

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ, Γενικός Γραμματέας Ελληνικής
Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Γεώργιος Κούτσης

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας - Νευρογενετικής ΕΚΠΑ,
Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Με την ευγενική χορηγία της εταιρείας **Pfizer Hellas A.E.**

20:10 - 20:40 Από την Ινομυαλγία στο Νευροπαθητικό Πόνο:
θεραπευτικός αλγόριθμος. Η θέση της Πρεγκαμπαλίνης

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Κλημεντίνη Ε. Καραγεωργίου

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

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Αντώνιος Κωδούνης

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ, Γενικός Γραμματέας
Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

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

20:40 - 21:05 Υψίσυχνες ταλαντώσεις στην επιληψία

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Ιωάννης Ευδοκίμидης

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Στέργιος Γκατζώνης

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ, Α' Νευροχειρουργική Κλινική,
Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

6^Ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 10 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

09:00 - 10:15

«Σπάνιες» επιληψίες ενηλίκων. ΗΕΓ χαρακτηριστικά

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Χαριτωμένη Πιπερίδου

Καθηγήτρια Νευρολογίας ΔΠΘ

Διονύσιος Πανδής

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

09:00 - 09:20

Μεταβολικές επιληψίες ενηλίκων

Μάρδα Σηλιώτη

Επίκουρη Καθηγήτρια ΑΠΘ, Α' Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

09:20 - 09:40

Γενετικές επιληψίες ενηλίκων

Πελαγία Βοργιά

Παιδίατρος - Παιδονευρολόγος, Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Κρήτης

09:40 - 10:00

Αυτοάνοσες επιληψίες

Βασίλειος Κιμισκίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας,
Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ

10:00 - 10:15

Ερωτήσεις - Συζήτηση

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 10 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

10:15 - 11:00 Ηλεκτροεγκεφαλογραφική κατάταξη των επιληψιών

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Βασίλειος Κιμισκίδης

*Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας,
Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ*

10:15 - 10:35

Γενικευμένες επιληψίες

Σοφία Μαρκούλα

Επιμελήτρια Α', Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

10:35 - 10:55

Εστιακές επιληψίες

Αικατερίνη Τερζούδη

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας ΔΠΘ

10:55 - 11:00

Ερωτήσεις - Συζήτηση

11:00 - 11:30

Διάλειμμα

11:30 - 12:45

Tips & Tricks συνήδων παγιδευτικών συνδρόμων

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Ιάκωβος Τσίπτσιος

*Δρ. Νευρολόγος - Ψυχίατρος, τ. Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής
Κλινικής Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη*

Θωμάς Ζαμπέλης

*Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ, Α' Νευρολογική Κλινική,
Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

11:30 - 11:50

Παδοφυσιολογία των πιεστικών νευροπαθειών

Νικόλαος Καρανδρέας

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας & Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΕΚΠΑ

11:50 - 12:10

Συνήδη παγιδευτικά σύνδρομα

Αντώνιος Κωδούνης

*Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ, Γενικός Γραμματέας Ελληνικής
Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας*

6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 10 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

12:10 - 12:30

Παγιδευτικές νευροπάθειες των αθλητών

Δήμητρα Μανώλη

Επιμελήτρια Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ, Ταμίας Ελληνικής Εταιρείας
Κλινικής Νευροφυσιολογίας

12:30 - 12:45

Ερωτήσεις - Συζήτηση

12:45 - 13:00

Διάλειμμα

13:00 - 13:30

**Στοχεύοντας στην εξέλιξη της αναπηρίας στην Πολλαπλή
Σκλήρυνση: επιβράδυνση ή βελτίωση;**

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Βασίλειος Κιμισκίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας
Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Θεόδωρος Κωνσταντινίδης

Δρ. Νευρολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

Με την ευγενική χορηγία της εταιρείας **Sanofi Genzyme**

13:30 - 14:00

Νευροπαθητικά συμπτώματα: κλινική εξέταση και αντιμετώπιση

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Νικόλαος Βλαϊκίδης

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Ευάγγελος Αναγνώστου

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

Με την ευγενική χορηγία της εταιρείας **Elpen A.E.**

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 10 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

14:00 - 14:30 Παρουσίαση e-Poster*

Διονύσιος Πανδής

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

Ευάγγελος Αναγνώστου

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

** Παραπομπή στη σελίδα 41*

14:30 - 16:30 Μεσημβρινή διακοπή

16:30 - 17:00 Η σημασία της έγκαιρης κλιμάκωσης της θεραπείας στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Σοφία Τσιάρα

Νευρολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο
«Γ. Γεννηματάς»

ΟΜΙΛΗΤΡΙΑ

Στεφανία Σωτηρή

Νευρολόγος, Διευθύντρια Κέντρου Πολλαπλής Σκλήρυνσης Νοσοκομείου
«ΙΑΣΩ GENERAL»

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

17:00 - 17:30 Προβληματισμοί και νέα δεδομένα για τη χρήση των γενοσήμων στην επιληψία

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Βασίλειος Κιμισκίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας,
Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ

ΟΜΙΛΗΤΡΙΑ

Σοφία Μαρκούλα

Επιμελήτρια Α', Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Με την ευγενική χορηγία της εταιρείας **Pharmathen S.A.**

6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 10 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

17:30 - 19:00

Μυοπάθειες

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Αλέξανδρος Παπαδημητρίου

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Θεόδωρος Αβραμίδης

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ.

17:30 - 17:50

Κλινικές εκδηλώσεις - Διαγνωστική προσέγγιση

Κωνσταντίνος Παπαδόπουλος

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

17:50 - 18:10

Ποιός ο ρόλος του νευροφυσιολογικού ελέγχου

Νικόλαος Καρανδρέας

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας & Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΕΚΠΑ

18:10 - 18:30

Τι προσθέτει η MRI μυών;

Γεώργιος Βελονάκης

Ακτινολόγος - Νευροακτινολόγος, Μονάδα Έρευνας Ακτινολογίας ΕΚΠΑ

18:30 - 18:50

Βιοψία μυός ή γενετικός έλεγχος: πότε και σε ποιούς ασθενείς;

Γεώργιος Παπαδήμας

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

18:50 - 19:00

Ερωτήσεις - Συζήτηση

19:00 - 19:30

Διάλειμμα

6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 10 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

19:30 - 20:40 Περιφερικές Νευροπάθειες

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Αντώνιος Κωδούνης

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ, Γενικός Γραμματέας Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

Γεώργιος Γκέκας

Νευρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας - Πειραιά

19:30 - 19:50

Αισθητικές νευρωνοπάθειες - Νευροφυσιολογική διερεύνηση

Jean Philippe Camdessanché

Καθηγητής Νευρολογίας St. Etienne, Γαλλία

19:50 - 20:10

Νευροφυσιολογική διαφοροδιάγνωση απομυελινωτικών νευροπαθειών

Θεόδωρος Κωνσταντινίδης

Δρ. Νευρολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

20:10 - 20:30

Νευροφυσιολογική διαφοροδιάγνωση αξονικών νευροπαθειών

Μαρία Γεωργάλα

Νευρολόγος - Κλινική Νευροφυσιολόγος

Διευθύντρια Νευροφυσιολογικού Τμήματος Νοσοκομείου «Metropolitan»

20:30 - 20:40

Ερωτήσεις - Συζήτηση

20:40 - 21:10

Έναρξη θεραπείας στην Πολλαπλή Σκλήρυνση από το πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Βασίλειος Κιμισκίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας,

Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Στέλιος Δωρής

Δρ. Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, «Ευρωκλινική Αθηνών»

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

6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΑΒΒΑΤΟ, 11 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

09:00 - 10:15	Διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ Ιωάννης Ευδοκίμидης <i>Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών</i> Στέλιος Δωρής <i>Δρ. Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, «Ευρωκλινική Αθηνών»</i>
09:00 - 09:20	Κλινική προσέγγιση Βασιλική Ζούβελου <i>Νευρολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο</i>
09:20 - 09:40	Νευροφυσιολογική διερεύνηση Ευάγγελος Αναγνώστου <i>Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο</i> <i>Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας</i>
09:40 - 10:00	Ηλεκτροδιαγνωστικές παγίδες Νικόλαος Καρανδρέας <i>Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας & Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΕΚΠΑ</i>
10:00 - 10:15	Ερωτήσεις - Συζήτηση
10:15 - 10:30	Διάλειμμα

ΣΑΒΒΑΤΟ, 11 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

10:30 - 11:30 Κλινική και νευροφυσιολογική προσέγγιση του ασθενούς με μυϊκή αδυναμία

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Θωμάς Θωμαΐδης

Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ.

Ευάγγελος Κουρεμένος

Αναπληρωτής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ

10:30 - 10:45

Αδυναμία και ατροφία άκρας χειρός

Jean Philippe Camdessanché

Καθηγητής Νευρολογίας St. Etienne, Γαλλία

10:45 - 11:00

Περιφερική αδυναμία και ατροφία κάτω άκρων

Δημήτριος Λυκομάνος

Επιμελητής Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ

11:00 - 11:15

Αδυναμία των μυών του κορμού

Θωμάς Ζαμπέλης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ, Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

11:15 - 11:30

Ερωτήσεις - Συζήτηση

11:30 - 12:30 Ενδιαφέροντα περιστατικά

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ

Γεωργία Δερετζή

Συντονίστρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Νίκος Μακρής

Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος Γ. Ν. Πατρών «Αγ. Ανδρέας»

12:30 - 13:00

Διάλειμμα

6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΑΒΒΑΤΟ, 11 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

13:00 - 13:30

**Μηριβαρακετάμη: προσδοκίες και προβληματισμοί
από τη σκοπιά του ιδιώτη νευρολόγου**

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Θεόδωρος Κωνσταντινίδης

Δρ. Νευρολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Διονύσιος Πανδής

*Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας*

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

13:30 - 14:00

**Μεγιστοποίηση οφέλους από τη θεραπεία έναρξης στην
Πολλαπλή Σκλήρυνση: Τα δεδομένα του Φουμαρικού
Διμεθυλεστερά**

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Κωνσταντίνος Κυλιντηρέας

*Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Νευροανοσολογίας ΕΚΠΑ,
Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Γεώργιος Κούτσης

*Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας - Νευρογενετικής ΕΚΠΑ,
Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

Με την ευγενική χορηγία της εταιρείας **Genesis Pharma**

14:00 - 14:30

Παρουσίαση e-Poster*

Σοφία Μαρκούλα

Επιμελήτρια Α', Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ανδρέας Αργυρίου

*Νευρολόγος, Επιμελητής Α', Γ.Ν. Πατρών «Αγ. Ανδρέας»,
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών*

*** Παραπομπή στη σελίδα 41**

14:30 - 17:00

Μεσημβρινή διακοπή

ΣΑΒΒΑΤΟ, 11 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

17:00 - 17:30 **Μηχανισμός δράσης της sc IFN-beta 1α και νέα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της**

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Θωμάς Θωμαΐδης

Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ.

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Ανδρέας Αργυρίου

*Νευρολόγος, Επιμελητής Α', Γ.Ν. Πατρών «Αγ. Ανδρέας»,
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών*

Με την ευγενική χορηγία της εταιρείας **Merck S.A.**

17:30 - 18:30 **DEBATE: Ηλεκτροφυσιολογία ή Υπερηχογράφημα στη διερεύνηση των περιφερικών νευρών**

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΑ

Τερέζα Ακουαβίβα

Συντονίστρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Θριάσιο»

17:30 - 17:55 Υπερηχογράφημα περιφερικών νευρών: Ποιά η δέση του στη διερεύνηση του ΠΝΣ;

Ελένη Μπακόλα

Νευρολόγος, Επιμελήτρια Β' Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Θριάσιο»

17:55 - 18:20 Γιατί η ηλεκτροφυσιολογία είναι αναντικατάστατη;

Στέλιος Δωρής

Δρ. Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, «Ευρωκλινική Αθηνών»

18:20 - 18:30 Ερωτήσεις - Συζήτηση

18:30 - 18:40 Διάλειμμα

ΣΑΒΒΑΤΟ, 11 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

18:40 - 20:10 **Νοσήματα του Κινητικού Νευρώνα (NKN)**

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Νικόλαος Καρανδρέας

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας & Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΕΚΠΑ

Μαρία Γεωργάλα

Νευρολόγος - Κλινική Νευροφυσιολόγος,

Διευθύντρια Νευροφυσιολογικού Τμήματος Νοσοκομείου «Metropolitan»

18:40 - 19:00

ALS-Νεώτερα διαγνωστικά κριτήρια

Αθανάσιος Τυχάλας

*Επιμελητής Α' Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»,
Θεσσαλονίκη*

19:00 - 19:20

Νευροφυσιολογική διερεύνηση των NKN

Μαριάνθη Αρναούτογλου

*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΑΠΘ, Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας,
Α' Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ*

19:20 - 19:40

Ειδικές νευροφυσιολογικές τεχνικές στη διερεύνηση των NKN

Ανδρέας Αργυρίου

*Νευρολόγος, Επιμελητής Α', Γ.Ν. Πατρών «Αγ. Ανδρέας»,
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών*

19:40 - 20:00

Ο ρόλος των F-κυμάτων στη διαφοροδιάγνωση των NKN

Δήμητρα Βελτισίτα

Επικουρική Γιάτρος, Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Ρίο - Πάτρα

20:00 - 20:05

Ερωτήσεις - Συζήτηση

20:05 - 20:15

Διάλειμμα

6^Ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΑΒΒΑΤΟ, 11 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

20:15 - 20:45

Η σημασία της τροποποίησης του υποδοχέα S1P στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Αλέξανδρος Αγαθονίκου

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΚΑΤ

ΟΜΙΛΗΤΡΙΑ

Βασιλική Κωσταδήμα

PhD, MD Διευδύντρια Ε.Σ.Υ. Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής Ιωαννίνων

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

20:45 - 21:15

Όγκοι εγκεφάλου και επιληψία: παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί & θεραπευτικοί προβληματισμοί

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Στέλιος Γιαννακόδημος

Δρ. Νευρολόγος - Νευροφυσιολόγος, Ιατρείο Επιληψίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

Βασίλειος Κιμισκίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ

Με την ευγενική χορηγία της εταιρείας **Arriani Pharmaceuticals S.A.**

ΚΥΡΙΑΚΗ, 12 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

09:00 - 11:00

ΛΟΙΠΕΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ - 1

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Κλημεντίνη Ε. Καραγεωργίου

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

Θεόδωρος Κωνσταντινίδης

Δρ. Νευρολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

09:00 - 09:30

Διερεύνηση παθήσεων των λεπτών ινών

Δήμητρα Μανώλη

*Επιμελήτρια Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ, Ταμίας Ελληνικής Εταιρείας
Κλινικής Νευροφυσιολογίας*

09:30 - 10:00

Κλινική & Νευροφυσιολογική διερεύνηση του ιλίγγου

Ευάγγελος Αναγνώστου

*Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας*

10:00 - 10:30

Διαγνωστική χρήση των μυογενών αισουσαίων προκλητών δυναμικών (VEMP)

Ελευθέριος Παπαθανασίου

*PhD, Fellow of the European Academy of Neurology (FEAN), Ινστιτούτο
Νευρολογίας & Γενετικής Κύπρου, Κλινικός Νευροφυσιολόγος*

10:30 - 10:50

Διάλειμμα

ΚΥΡΙΑΚΗ, 12 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

10:50 - 12:30

ΛΟΙΠΕΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ - 2

ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Διονύσιος Πανδής

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Μέλος Δ.Σ. Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας

Αντώνιος Ταβερναράκης

Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

10:50 - 11:20

Διαγνωστική χρήση & θεραπευτική χρήση TMS

Σπύρος Δευτεραίος

Δρ. Νευρολόγος, Αθήνα

11:20 - 11:50

Παραδοσιακές και προηγμένες μέθοδοι ανάλυσης καταγραφών ύπνου

Ανδρέας Κουμπάρης

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

11:50 - 12:20

Η θέση των προκλητών δυναμικών στην Πολλαπλή Σκλήρυνση σήμερα

Γεώργιος Παπαδόπουλος

Νευρολόγος, Mediterraneo Hospital

12:20 - 12:30

Ερωτήσεις - Συζήτηση

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΚΑΙ ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Το 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας πραγματοποιείται στο ξενοδοχείο LIMNEON, στην Καστοριά, από 9 έως 12 Νοεμβρίου 2017.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

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

ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα του Συνεδρίου είναι η Ελληνική.

ΕΚΘΕΣΗ

Στο πλαίσιο του Συνεδρίου διοργανώνεται έκθεση εταιρειών που δραστηριοποιούνται στο φαρμακευτικό χώρο.

ΚΑΡΤΕΣ ΣΥΝΕΔΡΩΝ (BADGES)

Οι κάρτες συνέδρων (badges) θα παραδίδονται από τη Γραμματεία του Συνεδρίου και είναι απαραίτητες για την είσοδο τόσο στους συνεδριακούς χώρους όσο και στην έκθεση, καθ' όλη τη διάρκεια του Συνεδρίου.

Στην είσοδο της αίθουσας θα υπάρχει σύστημα barcode.

ΒΕΒΑΙΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

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

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ (CME)

Το Συνέδριο αξιολογείται με μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME - CPD) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο, αμοιβαίως αναγνωρίσιμα από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΡΑΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΩΝ

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

Προβλέπονται τα εξής Οπτικοακουστικά Μέσα:

- Η/Υ, Office 2010 ή προγενέστερο
- Data video Projector
(Power Point Presentation)

TECFIDERA

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΑΞΙΖΕΙ



Tecfidera
(φουμαρικός διμεθυλεστερας)

**ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ
ΣΗΜΕΡΑ**

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

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες 25-26 του εντύπου. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.



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



Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Tecfidera 120 mg καψάκιο Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate). Tecfidera 240 mg καψάκιο Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο Tecfidera 120 mg καψάκιο Πράσινο και άσπρο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg». Tecfidera 240 mg καψάκιο Πράσινο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (Δ2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου. Δοσολογία Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Η προαίρετη μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίσεων και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχιστεί η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώνουν ερυθρίση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8). Ηλικιωμένοι Στην κλινική μελέτη το Tecfidera υπήρξε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους. **Νεφρική και ηπατική διαλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική διαλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική διαλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από το στόματος. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να βρυσματίζεται, να διασπείρεται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικόλληση των μικροκρίθων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Εξέταση αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις** Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές και ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) και της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ALT και AST) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρατεταμένη λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κίνησης-αφελούς της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί καθότι η σύλληψη με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαβημάτων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες, η αξιολόγηση τυχόν ερυθρίσεων και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμονή του αριθμού των λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l, συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υπονότητα που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη. Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφασιστικές μετρήσεις με την επανεξέταση ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Αξιολογήστε τη σχέση αφελούς/κίνησης σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων >0,5 x 10⁹/l και <0,8 x 10⁹/l για περισσότερο από έξι μήνες. **Μαγνητική τομογραφία** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περιπτώσεις κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσος μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)** Έχουν παραυσιστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας. Η PML είναι μια ευκαριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να παραυσιστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακριβεία της εξέτασης ανιχνεύσεων κατά τον JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για ανισώματα κατά τον JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, ανατείλεται τη θεραπεία με Tecfidera και πραγματοποιήστε κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στα μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. **Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιήσιμες θεραπείες** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικές της νόσου σε Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera δεν είναι γνωστή. Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσιας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προοδευτική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεπανεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιμερίνης. **Σοβαρή νεφρική και ηπατική διαλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική διαλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ερυθρίωση** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίωση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίωση, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίωσης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαίσθησης ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσήλια. Οι συνταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίωσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). **Λοιμώξεις** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,8x10⁹/l ή <0,5x10⁹/l. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένα έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l σε <1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (όσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων >0,5 x 10⁹/l και <0,8 x 10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λεμφοκυττάρων <0,5x10⁹/l για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λεμφοκυττάρων παρέμεινε <0,5x10⁹/l με τη συνέχιση της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) (ανταρξέστε στην υποπαραγράφο PML παραπάνω για περαιτέρω λεπτομέρειες). Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής χορήγησης θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επανοξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετικά αύξηση των λοιμώξεων. Δεν έχει μελετηθεί ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με Tecfidera ενδέχεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα ορισμένων εμβολίων. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών). Σε ανθράκωση, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστέρες πρωτό φάσης στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου των τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίζονται δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλουκωρυνήν ή από μελέτες δέσμης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικό μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιμερίνη, δοκιμασμένα κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικόλληση, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, για διάστημα χορήγησης δόσης 4 ημερών, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera και μείωσε την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ερυθρίωσης σε μια μελέτη υγιών εθελοντών. Ωστόσο, δεν συνιστάται η μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την αντιμετώπιση της ερυθρίωσης. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη χορήγηση του Tecfidera. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΕΑΦ ή λιθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεϊνουρία) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατανόληση μέτρων ποσοτήτων οινονοφαισμάτων δεν μετέβαλε την έκθεση στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανόληση μεγάλων ποσοτήτων μη αρωματικών, ισχυρών αλκοολικών ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά διάλυσης του Tecfidera και, συνεπώς, ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. *In vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπιδράση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρόνηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νοργεστίμητ και αιθινολιστράδιολ) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μετάβαση στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προγεστερόνια, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεση τους. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε έγκυες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισύλληξης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σωρός και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή ο μεταβολίτης του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tecfidera στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνοψη του προφίλ**

ασφάλειας Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπτωση $\geq 10\%$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβλήματα (δολιδοι διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμπτώματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση $>1\%$) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολουθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη σε 3.588 άνθρωπο-έτη. Περίπου 1.056 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για περισσότερα από 2 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. **Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα** Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera έναντι ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει εικονικό φάρμακο. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από 2 κύριες, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες συνολικά 1.529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Tecfidera για έως και 24 μήνες, με συνολική έκθεση ίση με 2.371 άνθρωπο-έτη. Οι συχνότητες που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε 769 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera 240 mg, δύο φορές την ημέρα, και 771 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων αντιδράσεων διακινδυνεύεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) - Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) - Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) - Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) - Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων **Ερυθρίαση** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5). **Γαστρεντερικές** Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν 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). **Ηπατικές τρανσαμινάσες** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινάσεων. Η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπατικές τρανσαμινάσες <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινάσεων 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. Δεν υπήρξαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινάσεων κατά ≥ 3 φορές από το ULN με ταυτόχρονη αυξήσις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινάσεων ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. **Νευρικές** 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 μεγαλύτερης ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είχαν περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός επεμβατικής διήθησης (eGFR) παρατηρήθηκε ότι ήταν αυξημένος σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των ασθενών οι οποίοι είχαν 2 διαδοχικά περιστατικά πρωτεϊνουρίας ($\geq 1+$). **Αιματολογικές** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λευκοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της Tecfidera, ο μέσος αριθμός λευκοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, 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 $<0,5 \times 10^9/l$ σε $<1\%$ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λευκοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$ σε 1 ασθενή οι 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 $<0,8 \times 10^9/l$ ή $<0,5 \times 10^9/l$. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παροξυσμικής λευκοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των νευτροφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. **Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα ($1+$ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές. Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδούς κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογίων 284, GR-15562 Χαλάρδος, Αθήνα, Τηλ + 30 21 32040380/337, Φαξ + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων συμπτωμάτων του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωμάτων υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδεχούνται κλινικά. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 11/2016 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής **ΤΙΜΗ Ενδεικτική (N.T.):** TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP BTx14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP BTx56: 825,83€

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

ΚΑΤΟΨΗ



1. PHARMATHEN S.A.
2. ARRIANI PHARMACEUTICALS S.A.
3. PHARMAZAC A.E.
4. UNIVERSITY STUDIO PRESS
5. BAYER HELLAS
6. NOVARTIS HELLAS S.A.C.I
7. BIOMARIN EUROPE L.T.D.
8. INFOMED Β.Λ.ΜΠΑΣΙΑΚΟΣ Ε.Π.Ε.
9. PFIZER HELLAS A.E.
10. SPECIFAR A TEVA COMPANY
11. GENESIS PHARMA
12. ANTISEL - ΑΦΟΙ Α.ΣΕΛΙΔΗ Α.Ε.
13. MERCK S.A.
14. ELPEN A.E.
15. SANOFI GENZYME



Αθόρυβη ΔΥΝΑΜΗ

**Για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα
διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση**

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

SANOFI GENZYME 

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

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες του εντύπου



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΗΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης. Έκδοχα 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 μπλε έως γαλάζιου, σχήματος πενταγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («14») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ). (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές 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 μερικές φορές. **Ειδικά Πληθυσμιακά Ηλικιωμένους πληθυσμούς** Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφαλεία και την αποτελεσματικότητα. **Νευρική δυσλειτουργία** Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νευρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αμειωθόμενη, σε ασθενείς με σοβαρή νευρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αμειωθόμενη δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3). **Παθιακή δυσλειτουργία** Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια παθιακή δυσλειτουργία. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή παθιακή δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφαλεία 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 έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς με σοβαρή παθιακή δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστους μεθόδους αντισύλληψης 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 αποκοπεί πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6). Ασθενείς με σοβαρές καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS. Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή σοβαρά αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι αυτή να υποχωρήσει (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με σοβαρή νευρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αμειωθόμενη, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη επαρκής κλινική εμπειρία για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Ασθενείς με σοβαρή υποπρωτεϊναιμία, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις 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 αμειωτανόρροφη της αλανίνης (ALT/SGPT) • Ο πλήρης αριθμός κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένου του διαφορικού τύπων 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 αμειωτανόρροφη της αλανίνης (ALT/SGPT) • Η μέτρηση του πλήρους αριθμού κυττάρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα (π.χ. λωμώξεις) 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 μήνες 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 ανά ποσά στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της τεριφλουνομίδης (βλ. παράγραφο 4.6 και 5.2 για τις διαδικαστικές λεπτομέρειες). **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 βμήνου 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 ή όπως ενδείκνυται από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανένεργη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκοτεινά ούρα. Σε αυξήσεις της ALT (SGPT) μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με τεριφλουνομίδη πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υποψία ηπατικής 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 οινοπνευματωδών. Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδη δεμευέται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δόση/μεταβολισμός εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της λευκαμίνης, οι μη δεμευόμενες συγκεντρώσεις 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. Τοσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. **Λωμώξεις** Η έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της. Σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λωμώξεων με την τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ανοσοτροποποιητικής δράσης του AUBAGIO, εάν ένας ασθενής εμφανίσει 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 ημιάς ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεστατυραμίνης ή άνθρακα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λωμώξεων σε έναν ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές αζέιες ή χρόνιες λωμώξεις δεν πρέπει να ξεκινούν αγωγή με τεριφλουνομίδη μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης των λωμώξεων. Η ασφάλεια του AUBAGIO σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι γνωστή, καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικά προφυλακτικός έλεγχος για φυματίωση. Στους ασθενείς που είναι θετικοί κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο για φυματίωση, πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία με AUBAGIO. **Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα** Δίμεση πνευμονοπάθεια (ILD) έχει αναφερθεί με τεριφλουνομίδη από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η ILD και η επιδείνωση προϋπάρχουσας ILD έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστορικό ILD όταν αντιμετωπίστηκαν με λεφλουνομίδη. Η ILD μπορεί να εμφανιστεί οξεία οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεταβλητή κλινική παρουσίαση. Η ILD μπορεί να είναι θανατηφόρα. Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελούν αιτία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Εάν η διακοπή του φαρμάκου είναι απαραίτητη, εξεταστεί την έναρξη μιας επιτυχημένης διαδικασίας απομάκρυνσης. **Αυτοαλογικές επιδράσεις** Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει 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 διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λωμώξεις). Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτοαλογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία, καθώς και σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή με κίνδυνο καταστολή του μυελού των οστών. Εάν εμφανιστούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παράγραφο 4.6) για τη μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα. Σε περιπτώσεις σοβαρών αυτοαλογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και άλλων μολυσματικών αιτιών να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης. **Δερματικές αντιδράσεις** Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (συμπεριλαμβάνεται το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, αναφέρθηκαν επίσης πολύ σπάνιες περιπτώσεις Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (σύνδρομο DRESS). Η χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση ελκώδους στοματίτιδας. Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους, οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell), η 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). **Περифερική 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, υπήρξε μια ευρεία ποικιλομορφία στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει AUBAGIO εμφανίσει επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης. **Εμβολιασμοί** Όσο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεανιστάνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με αναμνηστικά αντιγόνα (επανεκκίνηση) ήταν ασφαλείας και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξισοδινούντων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λωμώξεων, οι οποίες, λόγω του λόγου, θα πρέπει να αποφευχθούν. **Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Δεδομένου ότι η λεφλουνομίδη αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, δε συνιστάται η συγχρόνηση τεριφλουνομίδης με λεφλουνομίδη. Η συγχρόνηση 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 ιντερφερόν-β ή οξική γλατιραμερή για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφαλείας, αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομίδης. Η μακροχρόνια ασφαλεία αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί. **Αλληλεπίδραση με AUBAGIO** Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με ιντερφερόν-β ή με οξική γλατιραμερή, δεν απαιτείται περίοδος αναμονής κατά την έναρξη της τεριφλουνομίδης μετά από χορήγηση ιντερφερόν-β ή οξικής γλατιραμερής, ή κατά την έναρξη της ιντερφερόν-β ή οξικής γλατιραμερής, μετά από τεριφλουνομίδη. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιάς ζωής της νταλιζουμπίτης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της νταλιζουμπίτης, εφόσον το AUBAGIO δράσει αμέσως μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από νταλιζουμπίτη σε AUBAGIO. Βάσει της ημιάς ζωής της φινγκολιδίνης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου να λεμφοκύτταρα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιδίνης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιδίνη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδέκνεται προσοχή. Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάρκεια της $t_{1/2}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημερών (πρινό 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη άλλων θεραπειών θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο AUBAGIO. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδέκνεται προσοχή. **Λακτόζη** Δεδομένου ότι τα δισκία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ελλείψει λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γαλακτικής-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουνομίδη και/ή τεριφλουνομίδη (του δραστικού μεταβολίτη της λεφλουνομίδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκκρίνεται αμφιβολία σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουνομίδη ή τεριφλουνομίδη. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκαμίνη. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομίδη** Η κύρια οδό βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορέων: Η συγχρόνηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg από μερικές φορές 22 ημέρες) ριφαμπικίνης (επαγωγέας των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορέων εκφράς P-γλυκοπρωτεΐνη [P-gp] και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδη (70 mg εφάπαξ δύο φορές) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδη κατά 40% περίπου. Η ριφαμπικίνη και άλλοι ισχυροί ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP και επαγωγείς μεταφορέων, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φανοβαρβιτάλη, η φαινυτίνη και το υπερίκο (βαλσαμό St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη. **Χολεστατυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας** Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομίδη να μην αντιμετωπίζονται

θεραπευτικά με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα, διότι αυτό προκαλεί ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, εκτός εάν επιδιώκεται ταχεία απομάκρυνση. Πιπιεταίνει ότι ο μηχανισμός αφορά στη διακοπή της εντεροηπατικής ανακυκλοήσεως ή/και στη γαστρεντερική διάλυση της τερφλουνομιδής. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** της τερφλουνομιδής με άλλες ουσίες. **Επίδραση της τερφλουνομιδής στο υποστρώμα του CYP2C8:** *ρεπαγλινιδόλη* Σημειώθηκε αύξηση της μέσης C_{max} κατά της μέσης AUC της ρεπαγλινιδόλης (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τερφλουνομιδή είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινιδόλη, η πακλιταξέλη, η ηπογλιταζόν ή η ροσιγλιταζόν, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τερφλουνομιδή. **Επίδραση της τερφλουνομιδής στο από το στόματος αντισυλληπτικό: 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη** Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC₀₋₂₄ της αιθινυλοιστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) καθώς και της C_{max} και της AUC₀₋₂₄ της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της τερφλουνομιδής δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από το στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται η προσαρμόζεται η θεραπεία των από το στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την τερφλουνομιδή. **Επίδραση της τερφλουνομιδής στο υποστρώμα του CYP1A2: κοφεΐνη** Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής επέφεραν μείωση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της κοφεΐνης (υπόστρώμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τερφλουνομιδή ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγής του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η διουλεξέτινη, η αλοστερόνη, η θεοφυλλίνη και η τιανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τερφλουνομιδή, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων. **Επίδραση της τερφλουνομιδής στη βαρφαρίνη** Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τερφλουνομιδή δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) όταν η τερφλουνομιδή συγχρησιμοποιήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχρησιμοποιείται με τερφλουνομιδή, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR. **Επίδραση της τερφλουνομιδής στο υποστρώμα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):** Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της κεφαλοξρόνης (κατά 1,43 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τερφλουνομιδή είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η τερφλουνομιδή συγχρησιμοποιείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφαλοξρόνη, η βενζολοπενικιλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η ομεπιρίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουρίνη. **Επίδραση της τερφλουνομιδής στα υποστρώματα της BCRP ή/και των πολυπεπτιδίων μεταφορέα οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OATP1B1/B3):** Υπήρξε αύξηση της μέσης C_{max} και της μέσης AUC της ροσουβαταστίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τερφλουνομιδής. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε εκδήληση επίδραση αυτής της αύξησης της ροσουβαταστίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγής της HMG-CoA. Για τη ροσουβαταστίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχρησίωσης με τερφλουνομιδή. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοπατεκίνη, σουλφασαλίνη, δισονορουμεπικίνη, δεξορουμεπικίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγής HMG-Co (π.χ. σμωστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, ντεγλινιδόλη, ρεπαγλινιδόλη, ριφομπικίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση τερφλουνομιδής πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και να εξετάζεται η μείωση της δόσης των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Χρήση σε άνδρες:** Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της αγωγής με τερφλουνομιδή θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3). **Εγκυμοσύνη** Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τερφλουνομιδής στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τερφλουνομιδή ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς αναπλασίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τερφλουνομιδή αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισυλληπτικής κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της τερφλουνομιδής στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να αυξήσουν με τα θεράποντα άτομα τυχόν προβλεπόμενες διακοπές ή αλλαγές της μεθόδου αντισυλληπτικής που χρησιμοποιούν. Η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί ότι, σε περίπτωση καθυστέρησης της εμμήνου ρύσης ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας που γείρει υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να ενημερωθεί άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τερφλουνομιδής στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμήνου ρύσης, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τερφλουνομιδή, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, η λήψη του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί και συνιστάται να γίνει η διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης για την ταχύτερη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l (βλ. παρακάτω). Εάν δεν εφαρμοστεί διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, τα επίπεδα τερφλουνομιδής στο πλάσμα αναμένεται να 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 τερφλουνομιδής στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τερφλουνομιδής στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 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 δειγμάτων, απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Αδείας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπροσώπο του (βλ. παράγραφο 7). **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης** Μετά τη διακοπή της αγωγής με τερφλουνομιδή: • χολεστυραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστυραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, εάν η δόση των 8 g, τρεις φορές την ημέρα, δεν είναι καλώς ανεκτή. • εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη κόκκινη 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 παρακολούθηση ενόμιση μήνα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/l έως τη γονιμοποίηση. Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και η κόκκινη ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση διατροφικών και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξοφαστεί η αξιοπιστία των από το στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόκκινη ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισυλληπτικής. **Θηλασμός** Μελέτες σε ζώα έδειξαν απεκρίση της τερφλουνομιδής στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, οι γυναίκες που θηλάζουν δεν πρέπει να λαμβάνουν τερφλουνομιδή. **Γονιμότητα** Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα δεν αποκρίθηκαν καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, δεν αναμένεται επίδραση στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα. **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Το AUBAGIO δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομιδή, τη μητρική ουσία της τερφλουνομιδής, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφευχθούν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών. **4.8 Ανανεπιθύμητες ενέργειες** **Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας** Συνολικά 2267 ασθενείς εκτέθηκαν στην τερφλουνομιδή (1155 σε τερφλουνομιδή 7 mg και 1112 σε τερφλουνομιδή 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045

και 1002 ασθενείς στις ομάδες τερφλουνομιδής 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία μελέτη σύγκρισης με άλλη δραστική ουσία (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με τερφλουνομιδή) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολυαρθρίτις σκληρής (ΥΠΣ). Η τερφλουνομιδή είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομιδής. Το προφίλ ασφαλείας της λεφλουνομιδής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τερφλουνομιδή σε ασθενείς με ΥΠΣ. Η συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Πολυαρθρίτις Σκληρής που λάμβαναν τερφλουνομιδή μία φορά ημερησίως. Εντός αυτού του πληθυσμού ασφαλείας, οι συχνότεροι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τερφλουνομιδή ήταν οι εξής: πονοκέφαλος, διάρροια, αυξημένες τιμές ALT, ναυτία και αλωπεκία. Γενικά, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η αλωπεκία ήταν ήπιες έως μέτριες μορφές, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων με μορφή πίνακα Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ως προς την τερφλουνομιδή 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 συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) / συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) / όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) / σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) / πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) / μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά θνητοσύνης 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, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυτίτιδα, Ισχυνής γαστρεντερική, Στρεπτοκοκκική, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών			Σοβαρές Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4), Αναιμία	Ήπιες μορφές θρομβοπενία (αιμοπεταλία <100 G/l)		Αντιδράσεις υπεραισιθησίας (μερικές ή όψιμες) συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	Υπεραισθησία, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια		
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών			
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου					Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδονταλγία			Παγκρεατίτιδα, Στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αύξηση γαμματο-σφαιρίνης (GGT) (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (βλ. παράγραφο 4.4)			Οξεία ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εκδήματα, Ακμή			Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις Διαταραχές σouch
		Μυοσκελετικές πόνους, Συστήματα			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολυουρία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορρογία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Άλγος			Εξοσθένιση
Παραολινικές εξετάσεις			Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλων (βλ. παράγραφο 4.4), Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4), Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος		
Κακώσεις, θηλάσιμας και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Μετα-τραυματικός πόνος		

α: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω

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

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

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τερφολονουβίδη από ότι στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την 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 τερφολονουβίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο - η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τερφολονουβίδη 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 τερφολονουβίδη 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 λοιμωδών με την τερφολονουβίδη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέρχονταν στο 0,2% της κάθε ομάδας. Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανόμενης της σπληνίτιδας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. *Αιματολογικές επιδράσεις* Μια μέση μείωση που επηρέαζε τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το AUBAGIO, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από <5,3 χιλιάδες ανά κυβικό τη διάκριση των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της αγωγής, αλλά σε μειωμένα επίπεδα (μικρότερη από 15,6% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) σε στον αριθμό των αιματοκυττάρων (<10%) ήταν λιγότερο εκδηλή. *Περιφερική νευροπάθεια* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σιελήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τερφολονουβίδη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγγιγνότητας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 898 ασθενείς) στην ομάδα τερφολονουβίδη 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 898) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τερφολονουβίδη 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς. *Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων)* Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τερφολονουβίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοεπιπελαιοεπιδερμικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας). *Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις* Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τερφολονουβίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4). *Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών* Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος 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 226086649
Ιστοτόπος: <http://www.moh.gov.cy/phs>
4.9 Υπερδοσολογία

Συντηρητική Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τερφολονουβίδη σε ανθρώπους. Τερφολονουβίδη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμψωνούσαν με το προφίλ ασφαλείας της τερφολονουβίδη σε ασθενείς με ΠΣ. **Αντιμετώπιση** Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεσταταμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεσταταμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλός ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση χολεσταταμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεσταταμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεσταταμίνη ή ο ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγηθούν σε διαδοχικές ημερείες, εάν απαιτείται κάτι τέτοιο για λόγους ανωχής (βλ. παράγραφο 5.2). **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοστατατικά, κωδικός ATC: L04AA31. **Μηχανισμός δράσης** Η τερφολονουβίδη είναι ένας ανανοσοποιητικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διυδροορροτική αφυδρογονάση (DHO-DH), που απαιτείται για τη *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης. Ως συνέπεια, η τερφολονουβίδη μειώνει τον πολλαπλασιασμό των διαιρουμένων κυττάρων που χρειάζονται τη *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η τερφολονουβίδη 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 του ανοσοποιητικού στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η τερφολονουβίδη 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του 0,3 x 10⁹/l, (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 ενδελεχή μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η τερφολονουβίδη σε μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης δεν έδειξε δυνάτοτητα παράστασης του διαστήματος QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μεσοδιαφορά μεταξύ τερφολονουβίδη και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντιστοίχιση ήταν 3,45 ms, με το ανώτατο όριο των 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms. **Επίδραση στη λειτουργία των νεφρών και σπληνίων** Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τερφολονουβίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φωσφορικού ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα τερφολονουβίδη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση στη νεφρική σπληνική απέκκριση και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της σπληνικής απέκκρισης. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχτηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άπαξ ημερησίως δόσεις τερφολονουβίδη 7 mg και 14 mg σε ασθενείς με ΥΠΣ. Συνολικά 1088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοπονήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) τερφολονουβίδη ή εικονικού φαρμάκου (n= 363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσία(αν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανιστεί τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρωμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα 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 προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50; 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά 1169 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοπονήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) τερφολονουβίδη ή εικονικού φαρμάκου (n= 389) για μεταβλητό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσία(αν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανιστεί τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την εισόδο τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤5,5 στη Διευρωμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα 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 προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την αρχική αξιολόγηση: χωρίς δεδομένα. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50; 298 ασθενείς (25,5%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,0 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (67,2%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Κύρια Αποτελέσματα (για την εγκεκριμένη δόση, πληθυσμός ITT)				
N	Μελέτη TEMSO		Μελέτη TOWER	
	Τερφολονουβίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο 363	Τερφολονουβίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο 388
Κλινικές Εκβάσεις				
Επιτροπασμένο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
Διαφορά κινδύνου (C _{95%})	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Εκτεθειμένοι υποτροπών	56,5%	45,6%	57,6%	46,6%
εβδομάδα 108 Λόγος κινδύνου (C _{95%})	0,72 (0,58, 0,89)***		0,63 (0,50, 0,79)****	
3μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
εβδομάδα 108 Λόγος κινδύνου (C _{95%})	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
εβδομάδα 108 Λόγος κινδύνου (C _{95%})	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Τελικά σημεία MRI				
Μεταβολή στο BOD	0,72	2,21		
εβδομάδα 108††				
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	67%***			
Μέσος Αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (C _{95%})	-0,80 (-1,20, -0,39)****			Δεν μετρήθηκε
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/απεικόνιση	0,75	2,46		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (C _{95%})	69%, (59%-77%)****			
***p<0,0001 ***p<0,001 **p<0,01 *p<0,05 συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο (†) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υπομυϊκές στίξεις T2 και T1) σε ml				

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου: Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές από το χρόνο έως την 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 προσλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεφάλου. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια ανάλυση υποομάδας στην TOWER αφού δεν ελήφθησαν δεδομένα MRI. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε ένα πλήρες και επαρκές σχήμα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) interπερφόνης 8, έχοντας τουλάχιστον μια υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία ή τουλάχιστον 9 υποτροπές βλάβες στις T2 σε MRI κρανίου ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα μη μετρήσιμο ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών το προηγούμενο έτος όπως συγκρίνονται με τα προηγούμενα 2 έτη. Η μελέτη TOPIC ήταν μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις άπαξ ημερησίως δόσεις τερφολονουβίδη 7 mg και 14 mg για έως και 108 εβδομάδες σε ασθενείς με ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο απομεινών (μέσος όρος ηλικίας 32,1 έτη). Το πρώτευον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δευτέρου

κλινικού επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς τυχαίοιζήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τερφλουονομίδης ή εικονικό φάρμακο (n=197). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε διάστημα 2 ετών ήταν 35,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24,0% στην ομάδα της τερφλουονομίδης 14 mg (ηλικιακό κίνδυνο: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TORIC επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της τερφλουονομίδης στην υποτροπιάζουσα διαβητικήσα πνευμονία (πληρωμένη) (RMS) (περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RMS με πρώτο κλινικό απομειωμένο επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο). Η αποτελεσματικότητα της τερφλουονομίδης συγκρίθηκε με αυτή της υποδόριας ενδοφλέβιας β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 μg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαίοιποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής σε 48 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, οποίοι από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρώτο τερμικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τερφλουονομίδης 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με αιτίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψη της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα εντερφρόνης 81α ήταν 30 από τους 104 (28,8%), με τις αιτίες να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες (21,2%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο (1%). Η τερφλουονομίδη 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την εντερφρόνη 81α ως προς το πρώτο τερμικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθοδού Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (τερφλουονομίδη 14 mg έναντι εντερφρόνης 81α, 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 πολυκυστικής 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 πολυκυστική σκλήρυνση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Απορρόσφηση Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τερφλουονομίδης, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%). Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τερφλουονομίδης. Σύμφωνα με τις μέσες προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίζονται από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκεντρώση σταθερής κατάστασης προσεγγίζεται αργά (δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης) και ο εκτιμώμενος λόγος άθροισης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον. **Κατανόηση** Η τερφλουονομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκαντίνη και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Οπότε, αυτό αποτελεί πιθανότητα υποεκτίμησης, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουραίων. **Βιομετασχηματισμός** Η τερφλουονομίδη μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τερφλουονομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξείδωση, η N-ακετυλίωση και η οξείδωση με βενικά. **Αποβολή** Η τερφλουονομίδη εκπαιρείται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η τερφλουονομίδη είναι ένα υπόσπασμα του μεταφορέα εκκρήξης BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση έκκριση. Σε διάστημα 21 ημερών, το 60,1% της χορηγούμενης δόσης εκπαιρείται με τα κόπρανα (37,5%) και τα ούρα (22,6%). Μετά τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης με χολοκυστερμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένων προβλέψεων των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τερφλουονομίδης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΣ, η άμεση τιμή $t_{1/2}$ πριν περύνει 13 ημερών μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από έμφανη ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική καθαρότητα της τερφλουονομίδης είναι 30,5 ml/h. **Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης: Χολοκυστερμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας** Η αποβολή της τερφλουονομίδης από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολοκυστερμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τερφλουονομίδης που μετρήθηκαν στο πλάσμα μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερφλουονομίδης με 8 g χολοκυστερμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολοκυστερμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με τερφλουονομίδη κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τερφλουονομίδης, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεντρώσεων τερφλουονομίδης στο πλάσμα και με τη χολοκυστερμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της τερφλουονομίδης και τη χορήγηση χολοκυστερμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκεντρώση τερφλουονομίδης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 52% στο τέλος της ημέρας 1, κατά 91% στο τέλος της ημέρας 3, κατά 99,2% στο τέλος της ημέρας 7 και κατά 99,9% με την ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επιλογή μεταξύ των 3 διαδικασιών αποβολής εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολοκυστερμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολοκυστερμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων τερφλουονομίδης στο πλάσμα).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα Η συστηματική έκθεση αυτών αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση τερφλουονομίδης 7 έως 14 mg. **Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένους ομάδες ασθενών**

Φύλο, Ηλικιακή ομάδα, 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 λευκαντίνης και χολερυθρίνης. Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων παραμένει περιορισμένη ($\leq 31\%$). **Ηπατική δυσλειτουργία** Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τερφλουονομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Οπότε, η τερφλουονομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3). **Νεφρική δυσλειτουργία** Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τερφλουονομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τερφλουονομίδης 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 οδό, σε αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Αναιμία, μειωμένοι αριθμοί αιμοπεταλίων και επιδόσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς λοιμώξεις, συσχετίστηκαν με τις επιδόσεις στο μυελό των οστών ή/και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδόσεις 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 τερφλουονομίδης. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο. Η τερφλουονομίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* θεωρείται έμμεση επίδραση οφειλόμενη στην ανοιγογένεια της δεξαμενής νουκλεοτιδίων που προκύπτει από τη φαρμακολογική της αναστολή της DNA-DH. Ο έλεγχος μεταβολικής TFMA (4-φθορομεθυλκανιλίνης) 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 τερφλουονομίδης στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν

υπήρξαν εξωτερικές δυσπλασίες στους απογόνους αρσενικών αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί τερφλουονομίδη πριν από το ζευγάρωμα με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η τερφλουονομίδη ήταν εμβρυοτοξική και τετατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις που εμππίπτουν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης από τη τερφλουονομίδη χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της θεραπείας με τερφλουονομίδη θεωρείται χαμηλός. Η εκτιμώμενη έκθεση του πλάσματος των θηλέων 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 τερφλουονομίδης από του στόματος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας διακίω

- λακτόζη μονοδριική
- άμυλο αραβοσίτου
- κυταρίνη μικροκροταλλική
- άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου (τύπου Α)
- υδροεπιπροπυλοκυταρίνη
- μαγνήσιο στεατικό
- υπομεγελλόζη
- τιτανίου διοξείδιο (E171)
- τάλκης
- πολυαιθυλενογκυλίδη 8000
- λάκα αργιλούχο νιδοκαρμίνης (E132)

6.2 Ασυνεπείς

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Διαιτητικές προφυλάξεις κατά τη φάση του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διαίτησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και στατιστικά του περικότ

Κυψέλες από αλουμίνιο υποθετικές σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω) και συσκευασίες σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω. Κάθε καρτέλα είναι υποθετημένη σε προστατευτικό περιβλήμα.

Διατίθεται κυψέλες, μονάδων δόσης από αλουμίνιο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Διαιτητικές προφυλάξεις απορρόφησης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis group

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/838/001

EU/1/13/838/002

EU/1/13/838/003

EU/1/13/838/004

EU/1/13/838/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Αυγούστου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

15/06/2017

Νοσοκομειακή τιμή 635,79€

Λιανική τιμή 798,28€

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

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

6^Ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

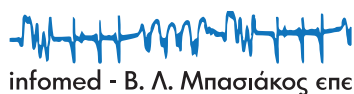
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΧΟΡΗΓΟΙ

Με την ευγενική χορηγία των εταιρειών





ΕΔΡΑΙΩΜΕΝΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ¹⁻³

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ **152.500** ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ⁴

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ **487.000** ΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ⁴



ΤΥSAB/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 Περιληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος **4.** Foley J et al. Poster presented at ECTRIMS 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 35-36-37: Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη Γένεσις Φάρμα Α.Ε.



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

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. 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 ΠΟΣΗΤΙΚΗ 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 εξανθρωπισμένο αντίσωμα αντι-α4-ιντεγρίνης που παράγεται σε μια κλαυτική σειρά μυσό μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. **Έκδοχα** **με γνωστή δράση:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου. Όταν διαλύεται σε 100ml κλωροξικού νατρίου 9mg/ml (0,9%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406mg) νατρίου. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Άκρωμο, διαγυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το TYSABRI ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ενήλικες με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλειπούσα σκλήρυνση κατά πλάκας για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών: • Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (*Disease Modifying Therapy*, DMТ) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους έκπλησης βλ. παράγραφο 4.4). • Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα διαλειπούσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προελαμινούσες 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, ιδιαίτερα για τον αυξημένο κίνδυνο της Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) και πρέπει να τους δίνονται οδηγίες, καθώς επίσης και σε αυτούς που τους φροντίζουν, ως προς τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας και πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να έχουν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μιτοξαντρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, αζθειοπρίνη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης δόσεων. Επομένως, πριν ξεκινήσει η θεραπεία με το TYSABRI, ο ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είναι ανοσοκατεσταλμένοι (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 επανεξετάζεται προοδικά σε ασθενείς που δε δείχνουν σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών. Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του natalizumab στο 2 έτη προέκυψαν από ελεγχόμενες, διπλά τυφλές μελέτες. Μετά από 2 έτη η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται μόνο μετά από επαναξιολόγηση 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 επανάληψης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4. **Ειδικό πληθυσμό** **Ηλικιωμένα άτομα** Το TYSABRI δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινética του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του TYSABRI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. **Τρόπος χορήγησης** Το TYSABRI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μετά την αραίωση, η έγχυση πρέπει να γίνεται για διάστημα περίπου 1 ώρας και οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί 1 ώρα μετά την ολοκλήρωσή της για τυχόν σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Το TYSABRI δεν πρέπει να χορηγείται ως στιγμιαία (bolus) ένεση εφόδου. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στο natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα) τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMТs. Γνωστές ενεργές κακοήθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML)** Η χρήση του TYSABRI έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο PML μιας ευκαιριακής λοίμωξης που οφείλεται στον *ιό JC*, η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα φέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με το TYSABRI θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση του τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο *ιός JC* προκαλεί επίσης JCV νευρωνοπάθεια των κοκκιοκυττάρων (*granule cell neurophathy*, GCN), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TYSABRI. Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (διπλάδι παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Οι παρόμοια παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML. • Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *ιού JC*. • Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με το TYSABRI. • Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI. Ασθενείς θετικοί για αντισώματα έναντι του *ιού JC* διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του *ιού JC*. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δηλ. είναι θετικοί για αντισώματα έναντι του *ιού JC* και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για 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 φέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του *ιού JC*** Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του *ιού JC* παρέχουν πληροφορίες στήριξης για τη στρατηγική 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 γνώση κατάστασης αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του *ιού JC* ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως νέα λοίμωξη από τον *ιό JC*, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικές αποτελέσματα εξετάσεων. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του *ιού JC*. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού φτάσουν στο σημείο θεραπείας των 2 ετών. Η δοκιμασία αντισωμάτων έναντι του *ιού JC* (ELISA) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης ή ενδοφλέβιας ανοσοπλάσματος (IVIg) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του *ιού JC* στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελεγχονται για αντισώματα έναντι του *ιού JC* σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αφαίρεσης των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIg (διπλάδι 6 μήνες = 5x χρόνο ημίσειας ζωής για ανοσοφαιρίνες). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο για αντισώματα έναντι του *ιού JC*, βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML** Πριν την έναρξη της θεραπείας με το TYSABRI, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη μαγνητική τομογραφία (MRI) αναφοράς (που έχει ληφθεί συνήθως εντός των τελευταίων 3 μηνών), και πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον επί ετήσιας βάσης. Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότητα παρακολούθησης με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύστημα πρωτόκολλο, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής: • Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (διπλάδι 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 *ισπ* ή χαμηλότερο 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 αλλοιώνονται από DMТs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλοιώνονται από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δηλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλοιώνονται από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαγνωστική διάγνωση οποιαδήποτε ασθενούς με ΣΚΠ που λαμβάνει TYSABRI ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML με βάση τη μαγνητική τομογραφία και θετικό DNA του *ιού JC* στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις Πληροφορίες για τους Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση του κινδύνου της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI. **Αν υπάρχουν υπόνοιες για PML ή JCV GCN, η περαιτέρω χορήγηση δόσεων πρέπει να διακοπεί 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 υποδηλωτικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιοδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβανόμενη μαγνητική τομογραφία κατά πρόταση 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 παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων του TYSABRI μπορεί να ξαναρχίσει. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδηλωτικών της PML ή της JCV GCN, τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωστική, ψυχιατρικά συμπτώματα ή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται οι ασθενείς προκειμένου να πληροφορηθούν σχετικά με τη θεραπεία τους το σύντομο 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 αναστοκατασταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης)** Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TYSABRI μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. με πλασμαφαίρεση. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με PML, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Ασθενείς με PML που λάμβαναν 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 την PML (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τις Πληροφορίες για Ιατρούς και Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης). **Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων** Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση του TYSABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν αναστοκατασταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική συννοσηρότητα. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις αναμένονται επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TYSABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης γκεφαλίτιδας και μηνιγγιτίδας 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 σκληρήνοση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική γκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική γκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα. Η οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητόνιων (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται TYSABRI και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, ερυθρότητα και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση του αμφιβληστροειδούς για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του TYSABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συσταγογραφούμενες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλάβουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TYSABRI. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TYSABRI αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαίδευτική καθοδήγηση** Όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συσταγογραφώσουν το TYSABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να αυξήσουν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TYSABRI και να τους εφοδιάζουν με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε, αν αναπτύξουν κάποια λοίμωξη, να ενημερώσουν το γιατρό τους ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με το TYSABRI. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της οδιάκτησης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερειρασισθία). **Υπερειρασισθία** Αντιδράσεις υπερειρασισθίας 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 υπερειρασισθίας ήταν μεγαλύτερος με τις αρχικές έγχυσης, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο έγχυσης) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανέκτησαν στο TYSABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερειρασισθίας 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 υπερειρασισθίας. Διακόψτε τη χορήγηση του TYSABRI και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερειρασισθίας. Σε ασθενείς που εμφανίζουν αντίδραση υπερειρασισθίας θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία με το TYSABRI. **Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστοκατασταλτικά** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε συνδυασμό με άλλες αναστοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TYSABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για την ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπιάων με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TYSABRI. **Προηγούμενη αγωγή με αναστοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με αναστοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με αναστοκατασταλτική 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 (βλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από αναστοκατασταλτικά σε TYSABRI, βλ. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML). Θα πρέπει να γίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα αναστοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την εναποφορά στο φυσιολογικό ή λειτουργικό του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίζουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία αναστοκατασταλτικής πριν από την έναρξη θεραπείας με TYSABRI (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε TYSABRI, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί μια πρόσθετη ανοσολογική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (*Complete Blood Count* – CBC, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) πριν από την έναρξη του TYSABRI για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (βλ., κυτταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλάζουν κατευθύνει από δίητη-ιντερφερόνη ή οξική γλατιμερίνη σε TYSABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμφοπενία. Κατά την αλλαγή από φοιτομυρίνη διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μετά τη διακοπή της φινγκολιδίνης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σταδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Η περιφλουονομίδα αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της περιφλουονομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περילήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της περιφλουονομίδης, ή εννοαλκτική η περίοδος έκλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από περιφλουονομίδα σε TYSABRI. Η αλεμπτοζουμιάμη έχει ισχυρή παρατεταμένη αναστοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TYSABRI μετά την αλεμπτοζουμιάμη, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσογενικότητα** Παροξύνσεις της νόσου ή συμπτώματα 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 διακόπτεται, καθώς η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερειρασισθίας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης στο TYSABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερειρασισθίας 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 δόσεις με TYSABRI. **Ποσοτικά περιστατικά** Σοβαρές αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ποπτικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ποπτικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφάνισκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας με TYSABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μη φυσιολογικής δομικής της ποπτικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δομικής της ποπτικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TYSABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ποπτικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ποπτική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ποπτικής βλάβης, η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται. **Διακοπή της θεραπείας με TYSABRI** Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμικές επιδράσεις (π.χ. αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων) για περίπου 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η έναρξη άλλων θεραπειών μέσα σ' αυτό το διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο natalizumab. Για φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ιντερφερόνη και η οξική γλατιμερίνη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με αναστοκατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετο αναστοκατασταλτικό δράση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτική υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. **Περιεχόμενο του TYSABRI σε νάτριο** Το TYSABRI περιέχει 2,3mmol (452mg) νάτριο ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml χλωριούχου νάτριο 9mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7mmol (406mg) νάτριο ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νάτριο. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Το TYSABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοποιητικές** Σε μια τυχαίοποιημένη, ανοικτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χημική ανοσολογική ανταπόκριση σε αναγνωστικό εμβολιασμό (τοξοείδη τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μειωμένη χημική ανοσολογική ανταπόκριση στο νεοεπινόμιο KLH (keyhole limpet haemocyanin- την αιμοκυανίνη από πεταλίδες *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Κύηση** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μονητικό κύηση, από περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TYSABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μονητικό κύηση για το TYSABRI περιλαμβάνονταν 355 περιπτώσεις εγκυμοσύνης των οποίων οι

εκβάσεις ήταν διαθέσιμες. Υπήρξαν 316 γεννήσεις ζώντων νεογνών, στις 29 εκ των οποίων αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες. Δεκαέξι από τις 29 καταγορητοποιήθηκαν ως μεζόνες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μητρικά κύησης στα οποία συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκατεκρίμενο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη του TYSABRI. Σε περισσότερα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν παροδική ήπια έως μέτρια θρομβοπενία και αναιμία, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί σε TYSABRI κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Συνεπώς, συνιστάται τα νεογνά γυναικών που εκτίθενται στο φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης να παρακολουθούνται για πιθανές αιματολογικές ανωμαλίες. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το TYSABRI, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά την αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου από τη χρήση του TYSABRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η πιθανή επιπλοκή της ενδυνάμυνσης της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. **Θάλασσαι** Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI. **Γονιμότητα** Μείωση της γονιμότητας των θηλέων ινδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβαίνουν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον πιθανό ότι το natalizumab θα επηρεάσει τη επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη συνιστώμενη 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 συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι αυτή να υποχωρήσει. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας** Σε ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (ειδικικό φάρμακο: 1.135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (ειδικικό 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 (ειδικικό φάρμακο: 39,6%). Η υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας όταν το natalizumab χορηγείται στη συνιστώμενη δόση, αναφέρθηκαν ως ζάλη, 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 ειδικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργάνου συστήματος της MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Συχνές (≥ 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 Δομώξεις και παραπαιτώσεις** Συχνές: Ουρολοιμώξη, Ρινοφαρυγγίτιδα **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: Κνίδωση, Όχι συχνές: Υπερευαίσθησια **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** Συχνές: Κεφαλαλγία, Ζάλη, Όχι συχνές: Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) **Διαταραχές του γαστρεντερικού** Συχνές: Έμετος, Ναυτία **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** Συχνές: Αρθραλγία **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** Συχνές: Ρίγη, Πυρεξία, Κόπωση. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** **Αντιδράσεις στην έγχυση** Σε ελεγχόμενες διετείς κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, οριστική σε ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με την έγχυση μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από την ολοκλήρωσή της. Αυτές ανέρχονται σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (ειδικικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται που συχνά με το natalizumab από ότι με το ειδικό φάρμακο περιλαμβάνονται ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό 4% των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός χρονικού διαστήματος 1 ώρας μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες συμπεριείχονταν με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συσχετιζόμενα συμπτώματα: υπόταση, υπέρταση, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, επιπλέον πιο συνηθισμένων συμπτωμάτων όπως εξάνθημα και κνίδωση. **Ασυνεχές/οξεία** Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύθηκαν αντίστοιχα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Επιμένοντα αντι-atalizumab αντισώματα (μια θετική εξέταση που αναπαράγει 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 επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονται ρίγη, ναυτία, έμετος και εξοφί (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας είτε λόγω εμφάνισης συμβάντων σχετικών με την έγχυση, αυτά μπορούν να ανιχνευτούν και να επιβεβαιωθούν με μια επόμενη εξέταση 6 εβδομάδες μετά την πρώτη θετική εξέταση. Δεδομένου ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα ή να αυξηθεί η επίπτωση της υπερευαισθησίας ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμένοντα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων. **Δομώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιριακές λοιμώξεις** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν περίπου 1,5 ανά ασθενή-έτος τόσο στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab όσο και στους ασθενείς του ειδικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το ειδικό φάρμακο. Μια περίπτωση διάβρωσης από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιπρόσθετων ευκαιριακών λοιμώξεων, μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν 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' ό,τι σε ασθενείς που ελάμβαναν το ειδικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας και μηνιγγιτίδας που είχαν προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα ή τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TYSABRI. Η διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI πριν από την εκδήλωση κυμαίνονταν 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 λάμβανουν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. νηπτική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). Σοβάρα περιστατικά OAN, που επηρεάζουν είτε τον έναν είτε αμφότερους 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. **Παθιακή περιστατική** Αυθόρμητα περιστατικά σοβαρών παθιακών βλαβών, αυξημένων παθιακών ενζύμων, υπερχοληρυθριναιμίας έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναμία και αιμολυτική αναμία** Σοβάρα περιστατικά αναμίας και αιμολυτικής αναμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TYSABRI σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν ειδικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. Βλ. παράγραφο 4.3. **Επίδρασεις σε εργαστηριακές εξετάσεις** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, η θεραπεία με το TYSABRI συσχετίστηκε με αυξήσεις στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινοφιλα, βασεόφιλα και ερυθρόκυτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινοφιλα και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10⁹/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επεστράφησαν 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 ηωσινοφιλίας (αριθμός ηωσινοφίλων > 1.500/mm³) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων υποχώρησαν. **Παθιακή πληθυσμιακή** Σοβάρες ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε 621 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΚΠ που συμπεριλήφθηκαν σε μια μετα-ανάλυση. Εντός των περιορισμών αυτών των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκαν νέα σήματα ασφαλείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1 περιστατικό ερπητικής μηνιγγιτίδας αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Φα: + 30 21 32040380/337, Φα: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> Κύπρος Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φα: + 357 22608649, Ιστοτόπος: 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/ΑΝΑΕΝΔΥΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΕΦΟΡΗΣ ΤΟΥ ΚΙΜΕΝΟΥ** 02/2017 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία. **ΤΙΜΗ: Ενδεικτική Τιμή (N.T.):** TYSABRI CS, SOLINF 300MG/15ML VIAL BtX1 VIALx1 5ML: 1.123,61€.

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

ΑΡΧΙΖΟΝΤΑΣ ΜΕ COPAXONE® ΜΕΓΙΣΤΟΠΟΙΕΙΤΑΙ Η ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

NEO
3x
ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΩΣ
40 mg/ml



Specifar
A Teva Company

Για συνταγογραφικές
πληροφορίες ανατρέξτε
στις επόμενες σελίδες
του εντύπου

ΣΗΜΑΣΙΑ ΕΧΟΥΝ ΟΙ ΜΕΡΕΣ ΠΟΥ ΚΕΡΔΙΖΕΙΣ, ΟΧΙ ΑΥΤΕΣ ΠΟΥ ΧΑΝΕΙΣ


COPAXONE®
(glatiramer acetate)



Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η Τ Ω Ν Χ Α Ρ Α Κ Τ Η Ρ Ι Σ Τ Ι Κ Ω Ν Τ Ο Υ Π Ρ Ο Ϊ Ο Ν Τ Ο Σ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Copaxone 40 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγευμαμένη σύριγγα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg γλυταμμερής οξικής* που αντιστοιχούν σε 36 mg βάσις γλυταμμερής ανά προγευμαμένη σύριγγα. Η γλυταμμερή οξική είναι ένα οξικό άλας συνθετικής πολυηλεκτρικής το οποίο περιέχει 4 αμινοξέα που αντιστοιχούν στη φύση: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine και L-lysine με γραμμομοριακό κλάσμα που κυμαίνεται από 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 και 0,300-0,374, αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό βάρος της γλυταμμερής οξικής είναι της τάξης των 5.000-9.000 daltons. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόσεων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγευμαμένη σύριγγα. Διαλύει διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το ενέσιμο διάλυμα έχει pH 5,5 - 7,0 και ωσμωριακό κλάσμα περίπου 300 mOsmol/L. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** **4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Copaxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των υποτροπιάζουσων μορφών της πολλαπλής σκλήρυνσης [βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό για τον οποίο έχει καθοριστεί η αποτελεσματικότητα]. Το Copaxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προέχοντα πολλαπλή σκλήρυνση. **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:**

Δοσολογία: Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 40 mg Copaxone [μία προγευμαμένη σύριγγα], χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 48 ωρών. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ο ασθενής. Όσον αφορά στη μακροχρόνια αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε εξαρτημένη βάση. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Παιδιά και έφηβοι. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές ή μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιά ή εφήβους για το Copaxone. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Copaxone 40 mg/ml TIW [3 φορές την εβδομάδα] σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών για να γίνουν αποδεκτές ασταθείς για τη χρήση του. Γι' αυτό το Copaxone 40 mg/ml TIW [3 φορές την εβδομάδα] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Το Copaxone δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ηλικιωμένους. **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Το Copaxone δεν μελετήθηκε ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία [βλ. παράγραφο 4.4]. **Τρόπος χορήγησης:** Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για το πώς να κάνουν τις ενέσεις μόνοι τους και να παρακολουθούνται από νοσηλευτικό προσωπικό την πρώτη φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ένεση καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή. Για κάθε ένεση πρέπει να επιβεβαιώνεται διαφορετικό σημείο, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλλους στο σημείο της ένεσης. Το σημείο της ένεσης περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς. **4.3. Αντενδείξεις:** Το Copaxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Copaxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Copaxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού. Η ένεση της αγωγής με Copaxone θα πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή ιατρό έμπειρο στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή ότι εντός 15 λεπτών μετά την ενέσιμη χορήγηση του Copaxone μπορεί να εμφανιστεί μία αντίδραση συνδυασμένη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή [εξάνθημα], πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η ηλιονότιση αυτών των συμπτωμάτων μπορεί για λίγο και αυτό εξαρτάται από τον ατομικό χαρακτήρα του ασθενούς. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακοφεί αμέσως την αγωγή με Copaxone και να επικοινωνήσει με τη/το γιατρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Η χρήση συμπτωματικής αγωγής είναι στην διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Copaxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ασπασμοί ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σπανίως μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας [π.χ. βρογχοσπασμός, αναφυλαξία ή κνίδωση]. Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμόσει η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Copaxone. Τα ενεργά στην γλυταμμερή οξική αντισώματα ανιχνεύθηκαν στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια χρόνιας ημερήσιας αγωγής με Copaxone. Τα μέγιστα επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από μία θεραπεία διάρκειας κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των τιμών βάσης. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά στην γλυταμμερή οξική αντισώματα εξουδετερώνουν ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Copaxone. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Copaxone. Μπορούν να υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ανεπάρκειας αναπνοής/πνεύμονας σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Copaxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν σε αλληλεπιδράσεις με ιντερφερόν βήτα. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων της θέσης ένεσης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν μαζί με το Copaxone και κορτικοστεροειδή. Σε *in vitro* μελέτη υποδηλώνεται ότι στο αίμα η γλυταμμερή οξική συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά δεν εκτοπίζεται και δεν εκτοπίζει τη φαινοτυπική ή την καρβαμαζεπίνη. Παρ' όλα αυτά, εφόσον το Copaxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των φαρμάκων που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα [βλέπε παράγραφο 5.3]. Τα ισχύοντα δεδομένα από τη χρήση Copaxone 20 mg/ml σε έγκυες γυναίκες καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμορφωτικών ή τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό. Τα δεδομένα από τη χρήση Copaxone 40 mg/ml συνάδουν με αυτά τα ευρήματα. Έως σήμερα, δεν είναι διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότευ να αποφεύγεται η χρήση του Copaxone κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του κινδύνου για το έμβρυο. **Θηλασμός:** Δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με την έκκριση της γλυταμμερής οξικής, των μεταβολιτών της ή των αντισωμάτων στο ανθρώπινο γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν το Copaxone χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο σχετικός κίνδυνος και το όφελος για τη μητέρα και το παιδί. **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Τα περισσότερα δεδομένα ασφαλείας του Copaxone συγκεντρώθηκαν για το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο ως υποδόρια ένεση εφάπαξ ημερησίως. Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει συγκεντρωμένα δεδομένα ασφαλείας από τέτοιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως, και από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με το Copaxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα. Άμεση σύγκριση της ασφαλείας μεταξύ Copaxone 20 mg/ml (χορηγούμενο ημερησίως) και 40 mg/ml (χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα) στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. **Copaxone 20 mg/ml [χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως]:** Σε όλες τις κλινικές δοκιμές με Copaxone 20 mg/ml, οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν ως οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και αναφέρθηκαν από την ηλιονότιση των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Copaxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τουλάχιστον μία φορά αυτές τις αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερο μετά την αγωγή με Copaxone 20 mg/ml (70%) έναντι εκείνου που έλαβε εικονικό φάρμακο (37%). Οι πλέον συνήθεις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετώπιζαν με Copaxone 20 mg/ml έναντι εκείνων με το εικονικό φάρμακο ήταν ερυθρίδα, άλγος, μάζα, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή και υπερευαίσθηση. Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μία αντίδραση που συνδυάζεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή, πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η αντίδραση αυτή είναι δυνατόν να εμφανισθεί εντός 15 λεπτών από τη στιγμή της ένεσης Copaxone. Καρ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μία φορά ένα σύμπτωμα από αυτά την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο με το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Copaxone 20 mg/ml έναντι εκείνων που αντιμετώπιζαν με εικονικό φάρμακο. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τέτοιες κεντρικές, διπλά-τυπικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ημέρα και 509 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ημέρα και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένων πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone 20 mg/ημέρα και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συνχές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≤ 1/1.000 έως <1/100)
Λοιμώξεις και παροξυσμοί	Λοιμωχή, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απόπες έρπητας, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό πόνο, κοιλιακή καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δονθίτις, έρπητας ζωστήρας, πνευμονοπνευμονία
Νεοπλασματικά καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα [περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες]		Καθόλως δερματικό νεόπλασμα, νεόπλασμα	Καρκίνος δέρματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφοδενόπαθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκopenia, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφοβίλη λεμφοκυττάρωση μη φυσιολογική
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υπερευαίσθηση	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Βρογχική, υπερβουρσοειδισμός
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, συγκυτική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδοοπτική, εκδρόπηση, μανία, διαταραχή της προσωπικότητας, απόληξη αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπερινότια, ημικρανία, διαταραχή λόγου, συγκοπή, τρόμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νωτιαία διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλειτουργία, δύσπνοια, κινητική δυσλειτουργία, μυϊκός πόνος, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση, παράλυση περιφερικού νεύρου, λήθαργος, έλλειψη στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, σφαιμικές διαταραχές*	Καταράκτης, απόπτωση του κερατοειδούς, έρροσηβίλη, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαροπάθεια, μυδρίαση, ατροφία οπτικού νεύρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Διαταραχή του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία παροξυσμική
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κράσι
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια*	Βήχας, ρινίτιδα εποχική	Άπνοια, επίσπαση, υπεραερισμός, άρρυθγοςπασμός, διαταραχή πνεύμονα, αίσθημα πνιγμονής
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθορρική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, τερπνόνα των οδόντων, δυσπεψία, δυσπεψία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κούραση, πόνος στο στομάχι, εντερικός πόνος, εντερική απόφραξη, έλκος του στομάχου, περιτονιτική αιμορραγία του ορθού, διόγκωση σιελόγλου αδένων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασία παπικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χοληλιθίαση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Εκχύμωση, υπεραιμία, κνησμός, διαταραχή δέρματος*, κνίδωση	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, αζώδες ερύθημα, έλκος δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αλκεναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνια άλγος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματοουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογικά ούρα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συνχές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100)
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Ανορθή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διόγκωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πυέλου, πριαπισμός, διαταραχή προστατίτιδας, επιχρίσματα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικά, διαταραχή όρχεων, κοιλική αμφορραγία, αιδοιοκοιλιακή διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, θωρακικό άλγος*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*, άλγος*	Πύση*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης*, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρετός	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατάπληξη ούσας, υποερμία, άμεση μετά την ένεση αντίδραση, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου υμένα
Κακώσεις, διληθιρσιές και επιθηκός θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμφόλισμό

* Συνδυαστική εμφάνιση μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Copaxone έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητη ενέργεια όπου δεν υπάρχει το σύμβολο *** αντιπροσωπεύει συχνότητα μικρότερη ή ίση με 2%.

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

Περιλαμβάνει όρους που έχουν σχέση με την τοπική ήπια ατροφία στις θέσεις ένεσης.

Στην ως άνω αναφερόμενη τέταρτη δοκίμια, την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο ακολούθησε η φάση της θεραπείας ανοιχτής επισημάνσεως. Κατά την παρακολούθηση στην περίοδο ανοιχτής επισημάνσεως, διάρκειας έως και 5 ετών, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο γνωστό προφίλ ασφαλείας του Copaxone 20 mg/ml. Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως <1/1.000) αναφορές αναφυλακτοειδών αντιδράσεων ανιχνεύθηκαν από μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και στους οποίους χορηγήθηκε Copaxone, καθώς και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του Copaxone. Copaxone 40 mg/ml [χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα]: Η ασφαλεία του Copaxone 40 mg/ml αξιολογήθηκε με βάση μια διλήρη-τυφή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαδεσμένη πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ένα σύνολο 943 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Copaxone 40 mg/ml τρεις φορές την εβδομάδα, και 461 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο για 12 μήνες. Γενικά, το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Copaxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα ήταν ίδιες εκείνες που ήταν ήδη γνωστές και επισημασμένες για το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως. Ειδικότερα, ανεπιθύμητες αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ISR) και άμεσες μετά την ένεση αντιδράσεις (IPIR) αναφέρθηκαν με χαμηλότερη συχνότητα για το Copaxone 40 mg/ml χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα από ό,τι για το Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως [35,5% έναντι 70% για ISR και 7,8% έναντι 31% για IPIR, αντίστοιχα]. Αντιδράσεις της θέσης ένεσης αναφέρθηκαν από το 36% των ασθενών που έλαβαν Copaxone 40 mg/ml σε σύγκριση με 5% εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Άμεση μετά την ένεση αντίδραση αναφέρθηκε από το 8% των ασθενών που έλαβαν Copaxone 40 mg/ml σε σύγκριση με 2% εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σημειώνονται ορισμένες ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες: • Αναφυλακτική αντίδραση παρατηρήθηκε σπάνια (≥ 1/10.000, <1/1.000) σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν θεραπεία με Copaxone 20 mg/ml σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αναφέρθηκε από 0,3% των ασθενών που έλαβαν Copaxone 40 mg/ml [Όχι συχνές: ≥ 1/1.000 έως <1/100]. • Δεν αναφέρθηκε νέκρωση της θέσης ένεσης. • Δερματικό ερύθημα και άλγος των άκρων, που δεν επισημαίνονται για το Copaxone 20 mg/ml, αναφέρθηκαν το καθένα από το 2,1% των ασθενών που έλαβαν Copaxone 40 mg/ml [Συνχές: ≥ 1/100 έως <1/100]. • Φαρμακοεπαγόμενη παθολογική βλάβη και τοξική ηπατίτιδα, που επίσης παρατηρήθηκαν σπάνια σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση οι οποίοι έλαβαν Copaxone 20 mg/ml στην παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν το καθένα από έναν ασθενή (0,1%) που έλαβε Copaxone 40 mg/ml [Όχι συχνές: ≥ 1/1.000 έως <1/100]. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργείες. **Επείγουσα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χαλκίδας, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **Κύριες:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9. Υπερδοσολογία:** Έχουν αναφερθεί ήπιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Copaxone [μέχρι 300 mg γλυτακρίνης οξικής]. Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφονται στον παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες». Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζεται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, ανοσοδιεγερτικά, κωδικός ATC: L03AX13. [Οι] μηχανισμός[οι] με τον/τους οποίους η γλυτακρίνη οξική ασκεί τη δράση στα στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση δεν διασαφηνίζεται[ονται] πλήρως. Ωστόσο, πιστεύεται ότι δρα τροποποιώντας την ανοσοαποληπτική διαδικασία που θεωρείται σήμερα ότι είναι υπεύθυνη για την παθολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από τα εμπειρικά μελέτων που έχουν διεξαχθεί προκειμένου να διερευνηθεί η παθολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η παθολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι παθολογική σε διάφορα πειραματόζωα μέσω ανοσοαποληπτικής έναντι ούσας, που προέρχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα και περιέχει μυελίνη και η οποία συχνά χρησιμοποιείται ως πειραματικό μοντέλο για την πολλαπλή σκλήρυνση. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έδειξαν ότι η χορήγηση της προκάλεσε την παραγωγή και την ενεργοποίηση στην περιφέρεια των ειδών για την γλυτακρίνη οξική καταστατικών T1 λεμφοκυττάρων. Υποτροπιάζουσα-διαδεσμένη πολλαπλή σκλήρυνση: Τα αποδοκίματα στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ένεσης Copaxone 40 mg/ml χορηγούμενη υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα στη μείωση της συχνότητας των υποτροπών προέρχονται από μία 12-μηνιαία, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Σε κεντρική κλινική δοκίμια η Υποτροπιάζουσα-διαδεσμένη πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται είτε από τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη υποτροπή τους τελευταίους 12 μήνες, ή από τουλάχιστον δύο τεκμηριωμένες υποτροπές τους τελευταίους 24 μήνες, ή από μία τεκμηριωμένη υποτροπή μετά την τελευταία 12 και 24 μηνών με τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη βλάβη που προσαρμόζεται γοδόβιο στην ακολουθία T1 στη μαγνητική τομογραφία που διενεργήθηκε κατά τους τελευταίους 12 μήνες. Το πρώτο μέτρο έκβασης ήταν ο συνολικός αριθμός επιβεβαιωμένων υποτροπών. Οι δευτερεύουσες εκβάσεις μαγνητικής τομογραφίας περιλάμβαναν τον αθροιστικό αριθμό των νέων/διευρυνόμενων βλαβών στην ακολουθία T2 και τον αθροιστικό αριθμό προαβλαβανουσών βλαβών στην ακολουθία T1, και τα δύο μετρούμενα κατά τους μήνες 6 και 12. Ένα σύνολο 1.404 ασθενών τυχαίοι ορίστηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Copaxone 40 mg/ml (n=943) είτε εικονικό φάρμακο (n=461). Και οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά τα δημογραφικά αρχικά χαρακτηριστικά, τα χαρακτηριστικά νόσου πολλαπλής σκλήρυνσης και τις παραμέτρους μαγνητικής τομογραφίας. Οι ασθενείς είχαν διάμεση τιμή 2 υποτροπών εντός των 2 ετών πριν από την προκαταρκτική έλεγχο. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Copaxone 40 mg/ml τρεις φορές την εβδομάδα είχαν αξιοσημείωτες και στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο πρώτο και στα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, οι οποίες είναι συμβατές με την επίδραση της θεραπείας του Copaxone 20 mg/ml χορηγούμενο ημερησίως. Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τις τιμές για το πρώτο και τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας:

Μέτρο έκβασης	Προσαρμοσμένες μέσες εκτιμήσεις		Τύπη P
	Copaxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Επαισιολογούμενος ρυθμός υποτροπής (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Απόλυτη διαφορά κινδύνου* (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	-0,174 [-0,2841 έως -0,0639]		
Αθροιστικός αριθμός νέων/διευρυνόμενων βλαβών στην ακολουθία T2 κατά τους μήνες 6 και 12	3,650	5,592	p<0,0001
Αναλογία ρυθμών** (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,653 [0,546 έως 0,780]		
Αθροιστικός αριθμός προαβλαβανουσών βλαβών στην ακολουθία T1 κατά τους μήνες 6 και 12	0,905	1,639	p<0,0001
Αναλογία ρυθμών** (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%)	0,552 [0,436 έως 0,699]		

* Η απόλυτη διαφορά κινδύνου ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ του προσαρμοσμένου μέσου ARR του GA 40 mg TIW (3 φορές την εβδομάδα) και του προσαρμοσμένου μέσου ARR του εικονικού φαρμάκου.

** Η αναλογία ρυθμών ορίζεται ως η αναλογία μεταξύ των προσαρμοσμένων μέσων ρυθμών του GA 40 mg TIW (3 φορές την εβδομάδα) και του εικονικού φαρμάκου.

Άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφαλείας μεταξύ Copaxone 20 mg/ml [χορηγούμενο ημερησίως] και 40 mg/ml [χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα] στην ίδια μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί. Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η αγωγή με Copaxone επέδρασε στην εξέλιξη της ανικανότητας ή στη διάρκεια της υποτροπής σε αυτήν τη 12-μηνιαία μελέτη. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Copaxone σε ασθενείς με πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς προϊούσα νόσο. **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. *In vitro* στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδόρια χορήγηση της γλυτακρίνης οξικής, η δραστητική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερη κλάση που ήδη στην υποδόρια ιστό. **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις φαρμακοκινητικές μελέτες ως προς την ασφάλεια, την τοξικότητα αναπαραγωγικών δόσεων, την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, τη γονοτοξικότητα ή την καρκινογόνο δράση. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης μεταξύ ανθρώπων και ζώων. Σε ένα μικρό αριθμό αρουσίων και πειθικών οι οποίοι αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε ενάποση ανοσοαπομείωση στο σπέρμα του νεαρού. Σε μία μελέτη με αρουσίων διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίστηκε ένδειξη ενάποσης ανοσοαπομείωσης στο σπέρμα του νεαρού. Μετά τη χορήγηση σε ελαιόλαδο-πομπόνη ζωά (ινδικά χοιρίδια ή ποντίκια) αναφέρθηκε ανοσοβίωση. Η ημερίδα αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μετά την επανειλημμένη χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένεσης ήταν σύνθετος εύρημα. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1. Κατάλογος εκδόσεων:** Μονοκίβη, 750 μλ ενέσιμο. **6.2. Ασυμβατότητες:** Ελλείψει περαιτέρω σχετικής με τη συμβατότητα, τα παρόν φαρμακευτικά προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύονται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3. Διάρκεια ζωής:** 2 χρόνια. **6.4. Ιδιότητες προφύλαξης κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσεται τις προγεγραμμένες σφίγγες στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατεύονται από το φως. Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C), Μην καταψύκετε. Αν οι προγεγραμμένες σφίγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλάσσονται μεταξύ 15°C και 25°C εφόσον και μέχρι ένα μήνα. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεγραμμένες σφίγγες Copaxone δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακόμη στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο (2°C έως 8°C). **6.5. Φύση και στατιστικά του περιεχίματος:** Μία προγεγραμμένη σύριγγα που περιέχει ενάποση διάλυμα Copaxone 40 mg/ml αποτελείται από μία 1 ml μακριά άκρη τύπου I γυάλινη κυλινδρική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, ένα μητρώο βελόνη πολλαπλών χρήσεων [προσαρμοσμένο πολυμερές], ένα ελαστικό πάνο εισαγωγής με έμβολο και ένα κάλυμμα βελόνας. Το Copaxone 40 mg/ml διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 3,12 προγεγραμμένες σφίγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος ή σε μία πολλαπλή συσκευασία η οποία περιέχει 36 (3 συσκευασίες των 12) προγεγραμμένες σφίγγες του 1 ml ενέσιμου διαλύματος. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6. Ιδιότητες προφύλαξης σφίγγων:** Μόνο για μία χρήση. Κάθε χρησιμοποιημένο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ - Δικαιούχος σήματος:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Science Based Companies Campus, Har Hotzvim, Jerusalem 91010, Ισραήλ. - *Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:* Teva Pharmaceuticals Ltd. Ridings Point Wharf Drive, Castleford West Yorkshire, WF10 5HX, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 81367/16.11.2015. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2015. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 30 Μαρτίου 2017. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΒΑΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συστάση. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

ΣΥΝ-ΠΡΟΔΟΧΗ: Specifar ABEE.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία Specifar ABEE, 28ης Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, Αθήνα, 123 51.
Τηλ: 210 54 01 500, Φ.: 210 54 01 600.
info@specifar.gr
ΤΙΜΕΣ ΠΑΡΑΛΗΨΗΣ: COPAXONE INJ.SO.PFS 40MG/1ML BTX12 P.F.SYR x1ML
X-factory:657,13€, Χονδρική Τιμή: 666,99€, Λιανική Τιμή: 756,50€

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

E-POSTERS

Παρασκευή 10 Νοεμβρίου 2017
14:00 - 14:30

Σάββατο 11 Νοεμβρίου 2017
14:00 - 14:30

eP1

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΑΤΥΠΗΣ
ΕΝΑΡΞΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΜΥΑΣΤΗΝΙΑ GRAVIS**
Γκούγκα Δ.¹, Κεμανετζόγλου Ε.², Μαλτέζου Μ.²,
Κότσαλης Χ.¹

1. Νευρολογική Κλινική Γ. Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης
2. Νευρολογική Κλινική ΓΟΝΚ «Αγ. Ανάργυροι»

eP2

**Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΓΡΑΦΙΑΣ ΤΟΥ
ΓΑΣΤΡΟΚΝΗΜΙΑΙΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΜΕ ΤΗΝ
ΠΑΛΛΑΙΣΘΗΣΙΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ
ΔΙΑΠΑΣΩΝ RYDEL- SEIFFER**

Ξηρού Σ., Κουμπάρης Α., Κουτσουδάκη Π.,
Κοκότης Π., Ζαμπέλης Θ., Αναγνώστου Ε.

Α' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

eP3

**ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ VS
ΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ ΕΞ ΕΓΚΛΕΙΣΤΩΝ:
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**

Ξηρού Σ., Ζούβελου Β., Ρέντζος Μ.,
Παπαδόπουλος Κ., Ζαμπέλης Θ., Παπαδήμας Γ. Κ.

Α' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

eP4

**ΠΡΩΤΟΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ
ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ (NEW ONSET
REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS-NORSE)-
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**

Κατσικάκη Γ., Χατζηκωνσταντίνου Σ., Κάζης Δ.,
Θεοδωρίδου Β., Μποσαντζοπούλου Σ.

Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ «Γαπανικολάου»

eP5

**ΑΣΘΕΝΗΣ ΣΤΑ ΤΕΠ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΧΑΛΑΡΗ
ΤΕΤΡΑΠΑΡΕΣΗ ΚΑΙ ΜΥΔΡΙΑΣΗ**

Σινάνη Ο., Μανάνη Μ., Δαβόρα Φ., Κατσαρδάνης Κ.,
Σαμαρά Ε., Ρούντολφ Γ., Δερετζή Γ.

Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γαπαγεωργίου»

eP6

**ΠΡΟΣΩΠΟ-ΩΜΟ-ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΣ ΜΥΪΚΗ
ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ
ΓΑΜΕΤΙΚΟΥ ΜΩΣΑΪΚΙΣΜΟΥ**

Ξηρού Σ.¹, Παπαδόπουλος Κ.¹, Κέκου Κ.²,
Παπαδήμας Γ. Κ.¹

1. Α' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο
2. Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Αθηνών

eP7

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΙΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ
GUILLAIN BARRE ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ GM3
ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΓΑΓΓΛΙΟΣΙΔΙΩΝ**

Κουτσοκέρα Μ., Λύκου Χ., Σερεμέτα Ε.,
Μεϊδάνη Ε., Φωλιάδη Μ., Μαυρίκη Α.,
Μπακόλα Ε., Κατσούλας Γ., Ακουαβίβα Π.Τ.

Νευρολογική κλινική, Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο»

eP8

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΧΡΟΝΟΙ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
ΣΤΑ ΑΝΩ ΑΛΛΑ ΟΧΙ ΣΤΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΑ
ΥΠΟΔΗΛΩΝΟΥΝ ΒΑΡΙΑ ΑΥΧΕΝΙΚΗ
ΣΠΟΝΔΥΛΩΣΗ: ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΜΙΑΣ
ΑΠΡΟΣΔΟΚΗΤΗΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Δευτεραίος Ν. Σπ.

Ιδιώτης Νευρολόγος

eP9

**ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ
ΜΙΚΡΟΔΟΜΗΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΜΕ ΤΟΝ
ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΡΥΘΜΟ**

Ζουρίδης Ι.¹, Κουμπάρης Α.¹, Κούτρας Α.²,
Κωστόπουλος Γ. Κ.¹

1. Μονάδα Νευροφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο
Πατρών
2. Τμήμα Πληροφορικής και Μέσων Μαζικής Ενημέρωσης,
Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Δυτικής Ελλάδας
e-mail: jzouridis@upatras.gr

E-POSTERS

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΑΤΥΠΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΜΥΑΣΤΗΝΙΑ GRAVIS

Γκούγκα Δ.¹, Κεμανετζόγλου Ε.², Μαλτέζου Μ.², Κότσαλης Χ.¹

1. Νευρολογική Κλινική Γ.Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

2. Νευρολογική Κλινική ΓΟΝΚ «Αγ. Ανάργυροι»

Η νεανική μυασθένεια εμφανίζεται στην εφηβεία και αποτελεί το 10-15% των περιπτώσεων μυασθένειας. Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι παρόμοια αυτής των ενηλίκων.

Το πιο συχνό εναρκτήριο σύμπτωμα της νεανικής MG είναι η βλεφαρόπτωση, ακολουδούμενο από την οφθαλμοπληγία, τη διπλωπία, την αδυναμία άκρων, την αδυναμία των αναπνευστικών μυών, τη δυσφαγία, τον υποδυρεοειδισμό και την επιληψία. Τα συμπτώματα επιβαρύνονται από την κόπωση και παρουσιάζουν την τυπική εναλλαγή περιόδων υποτροπών και ύφεσης. Η διάγνωση της νεανικής MG τίθεται με βάση την κλινική εικόνα, την ύπαρξη αντισωμάτων στον ορό (κυρίως έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης), τον επαναληπτικό ερεθισμό των προσβεβλημένων μυών και με τη διόρθωση της μυϊκής αδυναμίας με την ενδοφλέβια χορήγηση αναστολέα της εστεράσης της ακετυλοχολίνης. Η αντιμετώπιση της νόσου είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων λαμβανομένων υπόψιν των πιθανών βαρύτερων ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων.

Παρουσιάζεται η περίπτωση αγοριού ηλικίας 12 ετών. Τα αρχικά συμπτώματα του ασθενούς αφορούσαν σε μυϊκή αδυναμία αριστερού κάτω άκρου περιφερικά με επιδείνωση εντός του 24ώρου και μετά από σωματική άσκηση. Από τη νευρολογική εξέταση εντοπίστηκε κεντρομελική μυϊκή αδυναμία αριστερού άνω και κάτω άκρου καθώς και παραμορφώσεις των δακτύλων του αριστερού άνω άκρου και κοιλοποδία. Το ηλεκτρονευρογράφημα και το ηλεκτρομυογράφημα δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Η εξέταση με επαναληπτικό ερεθισμό κατέγραψε την χαρακτηριστική πτώση του δυναμικού, αλλά το αποτέλεσμα θεωρήθηκε αμφίβολο λόγω μη σωστής συνεργασίας του ασθενούς. Ακολούθησε απεικονιστικός έλεγχος CT θώρακος και MRI ΑΜΣΣ, ΘΜΣΣ, ΘΜΣΣ χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Ο ορολογικός έλεγχος ανέδειξε θετικά αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης και το tensilon-test ήταν επίσης θετικό. Με βάση τα ευρήματα αυτά ετέθη η διάγνωση MG και ο ασθενής άρχισε θεραπεία με πυριδοστιγμίνη και μετά από ενδοκρινολογικό έλεγχο προστέθηκε κορτιζόνη με άμεσα αποτελέσματα.

Το συγκεκριμένο περιστατικό υπογραμμίζει την ανάγκη να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της μυϊκής αδυναμίας και η MG ακόμα και με άτυπα συμπτώματα. Η ανάγκη αυτή είναι ίσως μεγαλύτερη στον παιδιατρικό πληθυσμό, καθώς τα παιδιά βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο κατά τη διάρκεια μυασθενικής κρίσης σε σχέση με τους ενήλικες.

E-POSTERS

ΠΡΩΤΟΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ (NEWONSETREFRACTORYSTATUSEPILEPTICUS-NORSE)- ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Κατσικάκη Γ., Χατζηκωνσταντίνου Σ., Κάζης Δ., Θεοδωρίδου Β., Μποσταντζοπούλου Σ.

Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ «Παπανικολάου»

Εισαγωγή: Η πρωτοεμφανιζόμενη ανθεκτική επιληπτική κατάσταση (NORSE) είναι μία σπάνια και δυνητικά θανατηφόρος κλινική οντότητα σε ασθενείς χωρίς ιστορικό επιληψίας, συχνότερα ενοχοποιούνται αυτοάνοσοι μηχανισμοί. Η πρόγνωση είναι πτωχή, οδηγεί στο θάνατο σε ποσοστό 22% ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς συνήθως εγκαθιστούν ανθεκτικής μορφής επιληψία.

Περιγραφή περιστατικού: Γυναίκα 19 ετών, χωρίς ιστορικό επιληψίας, προσκομίζεται στο νοσοκομείο με υποτροπιάζοντα επεισόδια γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών. Από 7^η ημέρου αναφέρει εμπύρετο καταβολή. Στη συνέχεια μεταπίπτει σε γενικευμένη επιληπτική κατάσταση που δεν υποχωρεί μετά από φόρτιση με βενζοδιαζεπίνες και φαινυτονη και οδηγείται στη ΜΕΘ. Διενεργήθηκε ενδελεχής διαγνωστικός έλεγχος σε ορό, ούρα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό, για λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα, καρκινικούς δείκτες παρανεοπλασματικά αντισώματα - αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες και βαρέα μέταλλα, χωρίς να γίνει δυνατή η ανεύρεση του αιτιολογικού παράγοντα. Ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου ανέδειξε αρχικά μόνον αυξημένες διαστάσεις υπόφυσης, ενώ σταδιακά εμφάνισε παθολογικό σήμα στους έσω κροταφικούς λοβούς με σταδιακή επέκταση και σε άλλες περιοχές. Ο λοιπός απεικονιστικός έλεγχος με CT θώρακα, κοιλίας δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Λόγω μη ελέγχου των επεισοδίων, προστίθενται σταδιακά λακοσαμίδα, φαινοβαρβιτάλη, πεντοβαρβιτάλη, βαλπροϊκό, ζονισαμίδα και τελευταία περαμπανέλ. Λίγες μέρες μετά την προσθήκη περαμπανέλ και χωρίς καμία τροποποίηση στην υπόλοιπη αγωγή, παρατηρήθηκε σημαντικός περιορισμός των κρίσεων. Θεραπευτικά, από την αρχή της νοσηλείας της έλαβε πενθήμερο σχήμα μεθυληρεδνιζολόνης, πενθήμερο σχήμα γ-σφαιρίνης, ενώ στην προσπάθεια για μείωση των κρίσεων δοκιμάστηκε κεταμίνη και τέθηκε σε υποθερμία χωρίς καμία βελτίωση. Η ασθενής αποσωληνώθηκε μετά από 30 ημέρες παραμονής στη ΜΕΘ, υπό πενταπλή αντιεπιληπτική αγωγή, με ανθεκτικής μορφής επιληψία και σοβαρές διαταραχές μνήμης και συμπεριφοράς. Δύο μήνες αργότερα εμφανίζει θεαματική βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών και του αριθμού των επιληπτικών κρίσεων.

Συζήτηση: Το NORSE είναι μία πρόσφατα περιγραφείσα κλινική οντότητα δυνητικά θανατηφόρος, το αίτιο στο 62% δεν αναγνωρίζεται όπως και στην ασθενή μας. Ο ακριβής μηχανισμός της ανθεκτικής επιληπτικής κατάστασης είναι άγνωστος. Έχει συσχετιστεί με μείωση των κύριων ανασταλτικών υποδοχέων GABA και υπερευαισθησία του διεγερτικών υποδοχέων του γλουταμινεργικού. Αυτές οι μεταβολές της νευρωνικής διαβίβασης θα μπορούσαν να εξηγήσουν την μειωμένη αποτελεσματικότητα των GABAεργικών αγωνιστών και την πιθανή δέση της περαμπανέλ, ως ανταγωνιστή των γλουταμινεργικών υποδοχέων AMPA, στη θεραπεία της ανθεκτικής επιληπτικής κατάστασης.

E-POSTERS

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΙΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ GUILLAIN BARRE ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ GM3 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΓΑΓΓΛΙΟΣΙΔΙΩΝ

**Κουτσοκέρα Μ., Λύκου Χ., Σερεμέτα Ε., Μειδάνη Ε., Φωλιάδη Μ.,
Μαυρίκη Α., Μπακόλα Ε., Κατσούλας Γ., Ακουαβίβα Π.Τ.**

Νευρολογική κλινική, Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο»

Το σύνδρομο Guillain Barré (GBS) είναι μια αυτοάνοση διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από μια ομάδα διαφορετικών κλινικών υποτύπων και ετερογενών ηλεκτροφυσιολογικών και παθολογικών ευρημάτων. Στον ορό ασθενών με GBS ανιχνεύονται αντισώματα εναντίον διαφόρων συμπλεγμάτων γαγγλιοσιδίων, που διαφοροποιούνται ανάλογα με την προηγούμενη λοίμωξη και συνοδεύονται από διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε την κλινική και ηλεκτροφυσιολογική εικόνα ενός ασθενούς με λοίμωξη μονοπυρήνωση (EBVlgM και IgG + και Monotest +) και μυκοπλασματική πνευμονία (lgM +) με ταυτόχρονη ανεύρεση + IgG/IgMGM3 αντισωμάτων κατά γαγγλιοσιδίων. Η ανεύρεση GM3 αντισωμάτων κατά γαγγλιοσιδίων αναφέρεται σπάνια στη βιβλιογραφία τόσο σε προηγούμενη λοίμωξη από EBV όσο και από μυκόπλασμα, ενώ σε μία περίπτωση έχει συσχετιστεί με οξεία κινητική και αισθητική αξονική πολυνευροπάθεια (AMSAN). Ο ασθενής κλινικά παρουσίασε μια βαριά μορφή του συνδρόμου με πρώιμη και μακρόχρονη ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, αλλά με ικανοποιητική ανάρρωση. Ηλεκτρονευρογραφικά, παρουσίασε αρχικά παροδικό μπλοκ αγωγής στα περιφερικά τμήματα των νεύρων, το οποίο σταδιακά αποκαταστάθηκε σε επόμενες μετρήσεις με ταυτόχρονη εμφάνιση απομυελινωτικών χαρακτηριστικών, ενώ ηλεκτρομυογραφικά παρουσίασε στους επαναληπτικούς ελέγχους ενεργό απονεύρωση, δέτοντας τη διάγνωση της οξείας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας (AIDP) με δευτερογενή απώλεια νευραξόνων.

E-POSTERS

ΑΣΘΕΝΗΣ ΣΤΑ ΤΕΠ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΧΑΛΑΡΗ ΤΕΤΡΑΠΑΡΕΣΗ ΚΑΙ ΜΥΔΡΙΑΣΗ

**Σινάνη Ο., Μανάνη Μ., Δαβόρα Φ, Κατσιαρδάνης Κ., Σαμαρά Ε.,
Ρούντολφ Γ., Δερετζή Γ.**

Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»

Εισαγωγή: Η αλλαντίαση είναι μια πολύ σπάνια (επίπτωση: 0,2 κρούσματα ανά 10^9 Πληθυσμού), αλλά σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος ασθένεια, η οποία οφείλεται στη νευροτοξική δράση της αλλαντικής τοξίνης από το αναερόβιο κλωστηρίδιο της αλλαντιάσεως. Η αλλαντική τοξίνη παρεμποδίζει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης από τις προσυναπτικές απολήξεις της νευρομυϊκής σύναψης καθώς επίσης και από τα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά γάγγλια. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται μέσα σε 12 έως 36 ώρες από την κατανάλωση της μολυσμένης τροφής. Η διάγνωση τεκμηριώνεται με την ανίχνευση της τοξίνης στον ορό, στα κόπρανα ή δείγμα τροφής.

Παρουσίαση Περιστατικού: Γυναίκα, 56 ετών, προσεκομίσθη στα ΤΕΠ του Νοσοκομείου Παπαγεωργίου λόγω ζάλης με συνοδό διπλωπία, θάμβος όρασης, δυσκαταποσία, ξηροστομία, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία και δύσπνοια με προοδευτική εγκατάσταση από 12ώρου. Η ασθενής ανέφερε βρώση ιχθύος την προηγούμενη ημέρα και 3 ώρες μετά εμφάνισε κοιλιακό άλγος, διάρροια και εμέτους. Από το ατομικό αναμνηστικό ανέφερε μόνο υπέρταση και κάπνισμα. Η ασθενής κατά την εξέταση στα ΤΕΠ ήταν σε εγρήγορση, απύρετη, προσανατολισμένη σε χώρο, χρόνο και στοιχεία ταυτότητας. Η νευρολογική εξέταση κατέδειξε κόρες σε μυδρίαση άμφω, χωρίς αντίδραση στο φως, δυσαρδρία, χαλαρή τετραπάρεση με νωδρά τένοντια αντανάκλαστικά και απουσία παθολογικών πυραμδικών αντανάκλαστικών. Ακολούθησε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια οπότε και η ασθενής διασωληνώθηκε και μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ για περαιτέρω αντιμετώπιση και διερεύνηση. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος που διενεργήθηκε οξέως κατέδειξε ευρήματα συμβατά με προσβολή της νευρομυϊκής σύναψης. Λόγω του ιστορικού, της κλινικής εικόνας και των νευροφυσιολογικών ευρημάτων τέθηκε η υπόνοια τροφικής δηλητηρίασης στα πλαίσια αλλαντίαςης. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια με την ανίχνευση της τοξίνης στα κόπρανα και σε δείγμα τροφής. Η ασθενής υπεβλήθη σε συνεδρίες φυσικοθεραπείας και κινησιοθεραπείας με προοδευτική βελτίωση.

Συζήτηση: Η διάγνωση της αλλαντιάσεως σε μεμονωμένο περιστατικό είναι δύσκολη και απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας αυτής. Η κλινική εικόνα εξελίσσεται ταχέως και μπορεί εσφαλμένα να εκληφθεί ως σύνδρομο Guillain-Barre. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος εμφανίζει χαρακτηριστικά ευρήματα, όπως ελαττωμένο εύρος των μυϊκών προκλητών δυναμικών και αύξηση αυτών στη δοκιμασία τετανικού επαναληπτικού ερεθισμού, τα οποία σε συνδυασμό με το ιστορικό μπορούν να δέσουν την κλινική υποψία. Η θεραπεία συνίσταται σε άμεση χορήγηση τριδύναμης αντιτοξίνης.

6^Ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ημέρες ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

ONE TO ONE A.E.



Νίκης 16, Τ.Κ. 105 57

Τηλ.: 2107254383-385-386 •Fax: 2107254384

Email: info@one2onesa.com •<http://www.onetoone-congress.com>

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



Specifar
A Teva Company

www.specifar.gr

28ης Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, Αθήνα, 123 51,
Τ.: 210 54 01 500, F.: 210 54 01 600, info@specifar.gr

ΚΑΚ: TEVA Pharma B.V., Ολλανδία

ΣΥΝ-ΠΡΟΩΘΗΣΗ

Brieka

pregabalin 25, 50, 75, 100, 150,
200, 225, 300mg x 56 caps

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο
ασφαλή και **αναφέρετε ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες
ενέργειες για **ΟΛΑ** τα Φάρμακα
συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»