



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ



12^ο

ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

10-13 ΜΑΪΟΥ 2018

RODOS PALACE CONVENTION CENTER

ΡΟΔΟΣ



Θα χορηγηθούν 26 μόρια
Συνεχιζόμενης Ιατρικής
Εκπαίδευσης (CME-CPD credits)
από τον Πανελλήνιο
Ιατρικό Σύλλογο

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ: **ONE TO ONE A.E.**

Νίκης 16, 105 57 Αθήνα • Τηλ: 210 7254383-385 386 | Fax: 210 7254384

E-mail: info@one2onea.com • Site: www.one2one-congress.gr  [one2onecongress](https://www.facebook.com/one2onecongress)



1/ημέρα
AUBAGIO[®]
(teriflunomide) 14 mg
tablets

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος που διατίθεται στο εκθετήριο της Sanofi Genzyme ή στο site www.sanofi.gr

SANOFI GENZYME 

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας για την Ελλάδα: Sanofi-Aventis AEBE

Λ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α, 17674, Καλλιθέα, Τηλ.: +30 210 90 01 600

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας για την Κύπρο: Sanofi-aventis Cyprus Ltd

Χαράλαμπος Μούσκου 14, 2015 Στρόβολος – Λευκωσία, Τηλ.: +357 22 871 600

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Η **ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ** με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζει στη Ρόδο για τη διεξαγωγή του 12^ο Θερινού Συμποσίου Νευρολογίας το διάστημα 10 -13 Μαΐου 2018.

Σκοπός του συνεδρίου είναι να συνεχίσει την 11ετή εκπαιδευτική προσπάθεια, η επιτυχία της οποίας βασίζεται στην ενδεδειγμένη συζήτηση κλινικών προβλημάτων από αναγνωρισμένους και έμπειρους κλινικούς ιατρούς κυρίως με τη μορφή της διαπραγμάτευσης ενός πολύπλοκου περιστατικού.

Το πρόγραμμα, το οποίο εστιάζει τόσο στις Κινητικές Διαταραχές όσο και στην Πολλαπλή Σκλήρυνση, εμπλουτίζεται και συμπληρώνεται από εργαστήρια όπου συμμετέχουν ενεργά όλοι οι εκπαιδευόμενοι αλλά και από μεμονωμένες διαλέξεις ομιλητών αναγνωρισμένου κύρους διεθνώς.

Για τη διεξαγωγή του καθιερωμένου συμποσίου επιλέξαμε για μία ακόμη φορά το νησί της Ρόδου, την πρωτεύουσα των Δωδεκανήσων, ένα νησί με πλούσια ιστορία και αναρίθμητα αξιοθέατα.

Η παρουσία όλων σας θα μας τιμήσει και θα συμβάλλει καθοριστικά στον εκπαιδευτικό χαρακτήρα του συμποσίου δίνοντας κίνητρο σε όλους εμάς για να συνεχίζουμε αυτή την επιστημονική προσπάθεια.

Με εκτίμηση,

Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

Σπύρος Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας

Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



ΕΔΡΑΙΩΜΕΝΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ¹⁻³

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΠΟ **152.500** ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ⁴

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ **487.000** ΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ⁴



TYSad/01.2017

Βιβλιογραφία:

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

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις σελίδες

: 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 επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργειας. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ TYSABRI 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg natalizumab. Όταν αραιώνεται το διάλυμα προς έγχυση περιέχει περίπου 2,6mg/ml natalizumab. Το natalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα αντι-a4-ιντεγκρίνης που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μούς μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμού DNA. Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3mmol (ή 52mg) νατρίου. Όταν διαλύεται σε 100ml φυσιολογικού νατρίου 9mg/ml (0,9%) το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7 mmol (ή 406mg) νατρίου. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. 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 διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών: • Ασθενείς με υψηλής δραστηριότητας νόσο παρά τον πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας με τουλάχιστον μία θεραπεία τροποποιητική της νόσου (Disease Modifying Therapy, DMT) (για εξαιρέσεις και πληροφορίες σχετικά με τις περιόδους έκπλησης βλ. παράγραφο 4.4). • Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν απώπληξη μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας με TYSABRI θα πρέπει να γίνεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων, σε κέντρα με έγκαιρη πρόσβαση σε μαγνητική τομογραφία. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI πρέπει να χορηγείται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται εκ νέου για τους κινδύνους του TYSABRI, ιδιαιτέρως για τον αυξημένο κίνδυνο της Προϊούσιας Πολυσυεπτικής 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 επανεξετάσει προσεκτικά σε ασθενείς που δε δείχνουν σημεία θεραπευτικού οφέλους πέραν των 6 μηνών. Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του natalizumab στα 2 έτη προέρχουν 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 επαναχορήγησης. Για την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.4. **Ειδικά πληθυσμιακά** **Ηλικιωμένα άτομα** Το TYSABRI δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς άνω των 65 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων από αυτήν την ομάδα πληθυσμού. **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός για την αποβολή και τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινητική του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση δοσολογίας δεν θα ήταν απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TYSABRI σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. **Τρόπος χορήγησης** Το TYSABRI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μετά την αραιώση, 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 στιγμιαίο (bolus) ένεση εφόδος. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στο natalizumab ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Προϊούσια πολυσυεπτική λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες τη συγκεκριμένη περίοδο ή εκείνων που είναι σε ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενων θεραπειών) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνδυασμός με άλλα DMTs. Γνωστές ενεργές κοκκίθειες, πλην των ασθενών με δερματικό βοσκοκυτταρικό καρκίνωμα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Προϊούσιας Πολυσυεπτικής 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 απώπληξη. Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με το TYSABRI θα πρέπει να λαμβάνονται εκ νέου υπόψη για κάθε περίπτωση από τον ειδικό ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια και θα πρέπει να τους δίνονται οδηγίες καθώς και στα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τα πρώτα σημεία και συμπτώματα της PML. Ο ιός JC προκαλεί επίσης JCV νευρωνοπάθεια των κοκκιδίων κυττάρων (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 (δύσπληξη παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της PML: • Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC. • Διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από 2 έτη. Μετά από 2 έτη, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν εκ νέου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML με το TYSABRI. • Χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν τη χορήγηση του TYSABRI. Ασθενείς θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PML σε σύγκριση με ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC. Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δλν. 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 προηγούμενα ανοσοκατασταλτικά, το επίπεδο της αντισωματικής ανταπόκρισης έναντι του ιού JC (δείκτης) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, η θεραπεία με TYSABRI θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον το οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης PML στις διάφορες υποομάδες ασθενών, ανατρέξτε στις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης. **Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC** Εξετάσεις για αντισώματα έναντι του ιού JC παρέχουν πληροφορίες στήριξης για τη στρωματοποίηση του κινδύνου της θεραπείας με το TYSABRI. Συνιστάται εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI ή σε ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Οι ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC ενδέχεται να διατρέχουν ακόμα κίνδυνο εμφάνισης PML, για λόγους όπως μια νέα λοίμωξη από τον ιό JC, κυμαίνουσα κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης. Συνιστάται επανεξέταση κάθε 6 μήνες των ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντισώματα έναντι του ιού JC. Συνιστάται κάθε 6 μήνες η επανεξέταση ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών, αφού πέρασαν 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 πλασμαφωρίσεως ή ενδοφλέβιας ανοσοσφαίρινης (IVIg) μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ερμηνεία των εξετάσεων για αντισώματα έναντι του ιού JC στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού JC σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά από πλασμαφαίρεση εξαιτίας της αφαίρεσης των αντισωμάτων από τον ορό ή σε διάστημα 6 μηνών μετά από IVIg (δύσπληξη 6 μήνες = 5x χρόνο ημίσειας ζωής για ανοσοσφαίρινες). 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 συχνότερη παρακολούθηση με μαγνητικές τομογραφίες (π.χ. κάθε 3 ή 6 μήνες), χρησιμοποιώντας ένα σύστημα πρωτοκόλλου, για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο PML. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι εξής: • Ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML (δλν. είναι θετικοί για αντισώματα έναντι του ιού JC και έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία), ή • Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντισωμάτων έναντι του ιού JC που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 έτη (βλέπε τις Πληροφορίες για Ιατρούς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης για περισσότερες πληροφορίες). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TYSABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TYSABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (δλν., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TYSABRI). Το ενδεχόμενο εμφάνισης PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιοδήποτε ασθενούς με ΣΚΠ που λαμβάνει TYSABRI ο οποίος παρουσιάζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμπτωματολογικής 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 ΖΚΠ ή πιθανόν υποδουλικά της PML ή της JCV GCN. Αν υπάρχει οποιοδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης, η οποία συμπεριλαμβάνει 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 (εν είναι απαραίτητο, με την επανάληψη κλινικών εξετάσεων, εξετάσεων απεικόνισης ή/και εργαστηριακών εξετάσεων εάν παραμένουν κλινικές υπόνοιες), η χορήγηση δόσεων του TYSABRI μπορεί να ξαναρχιστεί. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε μεγάλη εγρήγορση ως προς τον εντοπισμό συμπτωμάτων υποδουλικά 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 σύνδρομο ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας, καθώς αυτοί ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν έχει αντιληφθεί ο ασθενής. Έχουν αναφερθεί περιστατικά PML κατόπιν διακοπής του

TY SABRI 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 TY SABRI. Αν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η χορήγηση δόσεων TY SABRI πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Μετά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη έκβαση. **PML και IRIS (Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης).** Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν PML ενώ λαμβάνουν TY SABRI 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 ελάμβαναν θεραπεία με το TY SABRI 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 TY SABRI, κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι ή όπου υπήρχε σημαντική ανοσοπρόσπτωση. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς χωρίς αυτές τις ανοσοσφύρτιες δεν μπορεί να αποκλειστεί επί του παρόντος. Ευκαιριακές λοιμώξεις ανιχνεύθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία με TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Το TY SABRI αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκαυματοειδούς 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 σκλήρυνση κατά πλάκας που λάμβαναν TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ερπητική εγκαυματοειδής ή μηνιγγίτιδα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία για ερπητική εγκαυματοειδής ή μηνιγγίτιδα. Η οξεία αμφιβλοπρεσική νέκρωση (OAN) είναι μια σπάνια κεραυνοβόλος ιογενής λοίμωξη του αμφιβλοπρεσικού που προκαλείται από ιούς της οικογένειας των ερπητοϊών (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς Ζωστήρα). Η OAN έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε TY SABRI και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει τύφλωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα όπως μείζονη οπτική οξύτητα, ευρυθρία και πόνο στον οφθαλμό θα πρέπει να παραβλεπούνται για εξέταση του αμφιβλοπρεσικού για OAN. Μετά την κλινική διάγνωση της OAN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του TY SABRI σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συνταγογραφούμενες πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TY SABRI τις οποίες θα πρέπει να συμπεριλάβουν στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TY SABRI. Αν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσεων TY SABRI θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου τέτοιες λοιμώξεις να μπορεί να αποκλειστούν μέσω περαιτέρω αξιολογήσεων. Αν ένας ασθενής που λαμβάνει TY SABRI αναπτύξει ευκαιριακή λοίμωξη, η χορήγηση δόσεων του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Εκπαιδευτική καθοδήγηση.** Οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφούν το TY SABRI πρέπει να εξασφαλίζουν ότι είναι ενήμεροι των Πληροφοριών για Ιατρούς και των Κατευθυντήριων Οδηγιών Διαχείρισης. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με TY SABRI 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 TY SABRI. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της αδιάλειπτης χορήγησης δόσεων, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας (βλ. υπερυπαίθρεια). **Υπερυπαίθρεια.** Αντιδράσεις υπερυπαίθρειας έχουν συσχετιστεί με το TY SABRI, 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 υπερυπαίθρειας ήταν μεγαλύτερος με τις αρχικές εγχύσεις, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι, έπειτα από μία αρχική, μικρή διάρκεια έκθεσης (μία ή δύο εγχύσεις) ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες ή περισσότερο) χωρίς θεραπεία, επανεκτήθηκαν στο TY SABRI. Ωστόσο, ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερυπαίθρειας 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 υπερυπαίθρειας. Διακόψτε τη χορήγηση του TY SABRI και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία με τα πρώτα συμπτώματα ή σημεία υπερυπαίθρειας. Σε ασθενείς που εμφανίσαν αντίδραση υπερυπαίθρειας θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία με το TY SABRI. **Ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά.** Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TY SABRI σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων με το TY SABRI ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 για τον ΣΚΠ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το TY SABRI. **Προηγούμενη αγωγή με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες.** Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του TY SABRI σε ασθενείς που αλλάζουν από DMTs με ανοσοκατασταλτική δράση. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς που αλλάζουν από αυτές τις θεραπείες σε TY SABRI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (βλ., παρόμοια με τους ασθενείς που αλλάζουν από ανοσοκατασταλτικά σε TY SABRI, βλ. Παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την PML). Θα πρέπει να γίνεται προσοχή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα ανοσοκατασταλτικά ώστε να περάσει επαρκής χρόνος για την επαναφορά στο φυσιολογικό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν κάθε μεμονωμένη περίπτωση ώστε να προσδιορίσουν κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία ανοσοκατασταλτικής ή μη από την έναρξη θεραπείας με TY SABRI (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την αλλαγή των ασθενών από ένα άλλο DMT σε TY SABRI, 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 TY SABRI για να διασφαλιστεί ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (βλ., κυτταροπενία). Οι ασθενείς μπορούν να αλλάζουν κατευθείαν από βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλαταμερίνη σε TY SABRI αρκεί να μην υπάρχουν ενδείξεις σχετικών διαταραχών που σχετίζονται με τη θεραπεία, π.χ. ουδετεροπενία και λεμροπενία. Κατά την αλλαγή από φουμαρικό διμεθυλτεράτα, η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TY SABRI. Μετά τη διακοπή της φινγκολιδόνης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σταδιακά επιστρέφει σε φυσιολογικό εύρος εντός 1 έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η περίοδος έκπλυσης πρέπει να είναι επαρκής για την ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με TY SABRI. Η τερηφουνομίδη αποβάλλεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, η κάθαρση της τερηφουνομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως 2 έτη. Συνιστάται η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης, όπως ορίζεται στην Περλήννη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της τερηφουνομίδης, ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη ανοσολογική δράση κατά την αλλαγή των ασθενών από τερηφουνομίδη σε TY SABRI. Η αλεμτοζουμυμίνη έχει ισχυρή παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση. Καθώς η πραγματική διάρκεια αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με TY SABRI μετά την αλεμτοζουμυμίνη, εκτός εάν το οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων για τον συγκεκριμένο ασθενή. **Ανοσογονικότητα.** Παροξύνσεις της νόσου ή συμβάντα που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να υποδηλώνουν την ανάπτυξη ανοτισμών έναντι του natalizumab. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογηθεί η παρουσία ανοτισμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιώσεως μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, καθώς η επιμένουσα παρουσία ανοτισμάτων σχετίζεται με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TY SABRI και με αυξημένη επίπτωση αντιδράσεων υπερυπαίθρειας (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς οι ασθενείς με αρχική μικρή διάρκεια έκθεσης στο TY SABRI, ακολουθούμενη από παρατεταμένο χρονικό διάστημα χωρίς θεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανοτισμάτων έναντι του natalizumab και/ή υπερυπαίθρειας κατά την επαναχορήγηση των δόσεων, θα πρέπει να αξιολογείται η παρουσία ανοτισμάτων και, αν αυτά παραμένουν θετικά κατά την εξέταση επιβεβαιώσεως μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω θεραπεία με TY SABRI. **Ηπατικά περιστατικά.** Σοβαρές αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά. Αυτές οι ηπατικές βλάβες ενδέχεται να εμφανιστούν οποιοδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η αντίδραση επανεμφανίστηκε κατά την επανέναρξη της θεραπείας με TY SABRI. Μερικοί ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιστορικό μη φυσιολογικής δοκιμής της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν επιδείνωση της μη φυσιολογικής δοκιμής της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λάμβαναν θεραπεία με TY SABRI. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα αναφορικά με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερος και έμετος. Σε περιπτώσεις σημαντικής ηπατικής βλάβης, η χορήγηση του TY SABRI θα πρέπει να διακόπτεται. **Διακοπή της θεραπείας με TY SABRI.** Αν ληφθεί η απόφαση να σταματήσει η θεραπεία με το natalizumab, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι το natalizumab παραμένει στο αίμα και έχει φαρμακοδυναμική επίδραση (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 ντερφονίνη και η οξική γλαταμερίνη, ταυτόχρονη έκθεση αυτής της διάρκειας δεν συσχετίστηκε με κινδύνους ως προς την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΣΚΠ σχετικά με την ταυτόχρονη έκθεση με ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών λίγο μετά τη διακοπή του natalizumab ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπρόσθετα ανοσοκατασταλτικά δράση. Αυτά θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά περίπτωση σε κάθε ασθενή και ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια περίοδος έκπλυσης του natalizumab. Βραχυχρόνιες χορηγήσεις στεροειδών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υποτροπών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση των λοιμώξεων κατά τις κλινικές δοκιμές. **Περιεχόμενο του TY SABRI σε νάτριο.** Το TY SABRI περιέχει 2,3mmol (52mg) νατρίου ανά φιαλίδιο φαρμακευτικού προϊόντος. Όταν διαλύεται σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%) αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,7mmol (406mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.** Το TY SABRI αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα DMTs (βλ. παράγραφο 4.3). **Ανοσοποίησης.** Σε μια τυχαίοποιημένη, ανοικτή μελέτη 60 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη χημική ανοσολογική απόκριση σε ανοσοποιητικό εμβολιασμό (τοξοειδές τετάνου) και παρατηρήθηκε μόνο μια ελαφρά καθυστέρηση και μείζονη χημική ανοσολογική απόκριση στο νεοεπενόνη KLH (keyhole limpet hemocyanin) -την αιμοκυανίνη από πεταλούδα *Megathura crenulata*) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με το TY SABRI για 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή. Δεν έχουν μελετηθεί ζώντα εμβόλια. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία.** **Κύηση.** Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές, από ένα προοπτικό μητρο κύηση, από περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν επίδραση της έκθεσης σε TY SABRI στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στο ολοκληρωμένο προοπτικό μητρο κύηση για το TY SABRI 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 κατηγοριοποιήθηκαν ως μεζόνες ανωμαλίες. Το ποσοστό των ανωμαλιών είναι αντίστοιχο των ποσοστών που αναφέρθηκαν σε άλλα μητρώα κύησης στα οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών με τη λήψη του TYSABRI. Σε περιστατικά από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν παροδική ήπια έως μέτρια θρομβοπενία και αναιμία, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε βρέφη γυναικών που είχαν εκτεθεί με το 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 ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. **Θλασμάς** Το natalizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του natalizumab στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη είναι άγνωστη. Ο θλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το TYSABRI. **Γονιμότητα** Μείωση της γονιμότητας των θηλέων ινδικών χοιριδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με δόσεις που υπερβαίνουν τη δόση για τον άνθρωπο. Το natalizumab δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων. Θεωρείται μάλλον απίθανο ότι το natalizumab θα επηρεάσει τις επιδόσεις της γονιμότητας στον άνθρωπο μετά από τη μέγιστη 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** **Σύνυψη του προφίλ ασφάλειας** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 1.617 ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab για διάστημα μέχρι 2 ετών (εικονικό φάρμακο: 1:135), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 4,8%). Κατά τη διάρκεια της διετούς περιόδου των μελετών, το 43,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (εικονικό φάρμακο: 39,6%). Η υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας όταν το natalizumab χορηγείται στη συνιστώμενη δόση, αναφέρθηκαν ως ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγος σχετιζόμενα με την έγχυση. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το natalizumab με επίπτωση κατά 0,5% μεγαλύτερη από εκείνη που αναφέρθηκε με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργάνου συστήματος της MedDRA. Οι 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 παρασιτώσεις** Συχνές: Ουρολοιμώξη, Πνοεφαγγγίτιδα **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** Συχνές: Κνίδωση, Όχι συχνές: Υπερευαίσθησία **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 ως ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με την έγχυση μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από την ολοκλήρωσή της. Αυτές συνέρχονταν σε 23,1% των ασθενών με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με natalizumab (εικονικό φάρμακο: 18,7%). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονταν πιο συχνά με το natalizumab από ότι με το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνονταν ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη. **Αντιδράσεις υπερευαίσθησης** Σε διετείς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΣΚΠ, αντιδράσεις υπερευαίσθησης εμφανίστηκαν σε ποσοστό των ασθενών έως 4%. Αναφυλακτικές/ αναφυλακτικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λάμβαναν TYSABRI. Αντιδράσεις υπερευαίσθησης εμφανίζονταν 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 υπερευαίσθησης οι οποίες σημειώθηκαν 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. **Ανοσογονικότητα** Σε ποσοστό 10% των ασθενών ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του natalizumab σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 2 ετών που έγιναν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Εμφανίζονταν αντι-natalizumab αντισώματα (μία θετική εξέταση που αναπαράγεται κατά τον επανέλεγχο τουλάχιστον 6 εβδομάδες αργότερα) αναπτύχθηκαν σε περίπου 6% των ασθενών. Αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο σε μια περίπτωση σε ένα επιπλέον 4% των ασθενών. Η επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην αποτελεσματικότητα του TYSABRI και με αυξημένη επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαίσθησης. Στις επιπλέον αντιδράσεις που σχετίζονταν με την έγχυση και με την επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, περιλαμβάνονταν ρίγη, ναυτία, έμετος και εξάψη (βλ. παράγραφο 4.4). Αν, μετά από περίπου 6 μήνες θεραπείας, υπάρχει υποψία για επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων, είτε λόγω μειωμένης ανοσοαποκρίτικότητας είτε λόγω εμφάνισης αντιδράσεων 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 υπερευαίσθησης ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε έναν ασθενή με επιμένουσα αντισώματα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν επιμένουσα παρουσία αντισωμάτων. **Δομώξεις συμπεριλαμβανομένης της PML και ευκαιρικές 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 εικονικού φαρμάκου. Η φύση των λοιμώξεων ήταν γενικά παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν το natalizumab και στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Μία περίπτωση διάρροιας από κρυπτοσπορίδιο αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές ΣΚΠ. Σε άλλες κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιπρόσθετων ευκαιρικών 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 εικονικό φάρμακο. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και, ορισμένες φορές, θανατηφόρων περιπτώσεων ενεργοποιηθείσας και μηνιγγίτιδας που είχαν προκύψει 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 κυμάνισαν από λίγους μήνες έως αρκετά έτη (βλ. παράγραφο 4.4). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις OAN σε ασθενείς που λαμβάνουν TYSABRI. Ορισμένα περιστατικά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από έρπητα, (π.χ. ερπητική μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα). 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. **Ηπατικά περιστατικά** Αυδόρμητα περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υπερχοληρυνθριασμών έχουν αναφερθεί κατά τη φάση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4). **Αναιμία και αιμολυτική αναιμία** Σοβάρα περιστατικά αναιμίας και αιμολυτικής αναιμίας έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TYSABRI σε μελέτες παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Κακοήθειες** Κατά τη διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ή στη φύση των κακοθειών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το natalizumab και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, απαιτείται η παρατήρηση μεγαλύτερων διαστημάτων θεραπείας πριν να είναι δυνατόν να αποκλειστεί οποιαδήποτε επίδραση του natalizumab σε κακοήθειες. **Βλ. παράγραφο 4.3. 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, πωσινοφιλα, βασεόφιλα και ερυθράνα ερυθροκύτταρα. Αυξήσεις των ουδετερόφιλων δεν παρατηρήθηκαν. Οι αυξήσεις των αρχικών τιμών για τα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, πωσινοφιλα και βασεόφιλα κυμαίνονταν από 35% έως 140% για μεμονωμένους τύπους κυττάρων, αλλά οι μέσες τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη (μέση μείωση 0,6 g/dl), στον αιματοκρίτη (μέση μείωση 2%) και στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (μέση μείωση 0,1 x 10⁹/l). Όλες οι μεταβολές στις αιματολογικές μεταβλητές επέστρεψαν στις προ της θεραπείας τιμές, συνήθως εντός 16 εβδομάδων από την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και οι μεταβολές δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν επίσης αναφορές πωσινοφιλίας (αριθμός πωσινοφίλων > 1.500/mm³) χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με TYSABRI διακόπηκε, τα αυξημένα επίπεδα πωσινοφίλων υποχώρησαν. **Παιδιατρικές πληθύνσεις** 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 όσημα ασφάλειας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. 1. περιστατικό ερπητικής μηνιγγίτιδας αναφέρθηκε στη μετα-ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό PML στη μετα-ανάλυση, ωστόσο, έχει αναφερθεί PML σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με natalizumab μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση ιδίως 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, 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 Υπερδόσολογία** Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδόσολογίας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/06/346/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2006 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2016 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 02/2017 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία. **ΤΙΜΗ: Ενδεικτική Τιμή (N.T.):** TYSABRI CS. SOLINF 300MG/15ML VIAL Btx1 VIALx15ML: 1.123,61€.

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

ΕΠΑΝΑΣΧΕΔΙΑΖΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΕΠΑΝΑΚΑΘΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

PLEGRIDY: Η πρώτη και μοναδική πεγκυλιωμένη 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



Reg-AU/04.2018

Βιβλιογραφία:

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

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

ΚΑΘΕ 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ¹
 **plegridy**[®]
(πεγκιντερφερόνη βήτα-1α)
ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ¹



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



12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ - ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ



Σ. Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων



Π. Στάθης

Νευρολόγος
Συντονιστής Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής
Νοσοκομείο «Mediterraneo»



Γ. Τάγαρης

Νευρολόγος
Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής
Π.Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννημάς»

To

[illegible][illegible]

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα MedDRA	Αντιβιοτικό ενόργανο	Κατηγορία συντάκτας
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Βρονοεπιτίμια Ενδοφθάλμια λοίμωξη/επιπλοκή περιλαμβανομένης της φραγμένης επιδερμικής επιμόλυνσης/ του ουροποιητικού συστήματος/ του	Όχι συνώνυμ Συνώνυμ
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιόγκωσση υπερνεφρογενή Καρδιαλμία	Όχι συνώνυμ Πολύ συνώνυμ
Διαταραχές του νεφρικού συστήματος	Επιδερμική αχμία	Όχι συνώνυμ
Διαταραχές του ανοιμιστικού συστήματος, του θύρακα και του μεταβολισμού	Γνωστή ανοσοτική αντίδραση*	Μη γνωστή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Συνώνυμ
	Εμετός	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Διευρυτικό ¹ Αιματώδης	Συνώνυμ
	Κνιδαρία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία	Όχι συνώνυμ Πολύ συνώνυμ
	Αρθροπάθεια	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρογενής σύνδρομο, σπειροαπεικταλμική	Συνώνυμ
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού καύσης	Επιδερμία της βέλους ένεσης Επιδερμική επιμόλυνση Πυρεξία Pain Αλβες της βέλους ένεσης Εξοδύκωση Κνιδαρία της βέλους ένεσης Υπερθερμία	Πολύ συνώνυμ
	Αλβες	
	Όδημα της βέλους ένεσης	
	Βρογχίτιδα στη βέλους ένεσης	
	Αιματώδης της βέλους ένεσης	
	Εξέλιξη στη βέλους ένεσης	
	Διευρυτικό της βέλους ένεσης	
	Διευρυματώδης της βέλους ένεσης	
	Θλαστική της βέλους ένεσης	
	Νέκρωση της βέλους ένεσης	
Παθολογικές εξετάσεις	Βακτηριακή του σπινάτος αχμία Ανοσοανεπάρκεια της αλβινικής αχμίας Αποδοτική ανοσοανεπάρκεια αχμίας Γ-γλουταμυλ-τρονσπεράση αχμίας Ανοσοαπώλεια αχμίας Απώλεις σπυροπλάτων μετωπικής Μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων	Συνώνυμ Συνώνυμ Συνώνυμ Συνώνυμ Συνώνυμ Όχι συνώνυμ Συνώνυμ Συνώνυμ
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κοιτίμια	Συνώνυμ

[illegible]

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

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

Πέμπτη 10 Μαΐου 2018

17:00 - 17:30 Προσέλευση - Εγγραφές - Καφές

Προεδρείο: **Σ. Κονιτσιώτης - Π. Στάθης - Γ. Τάγαρης**

17:30 - 18:00 Καλωσόρισμα Προέδρου - Εισαγωγή
Σ. Κονιτσιώτης

18:00 - 18:30 Περιήγηση στην δερματολογία του Συμποσίου
Σ. Κονιτσιώτης

18:30 - 19:30 Προϊστορικό Αιγαίο: Οι τοιχογραφίες της Θήρας και η θεραπευτική
χρήση του κρόκου
Α. Βλαχόπουλος

19:30 - 20:30 Βασικά Γάγγλια: Σταυροδρόμια Συμπεριφοράς και Κίνησης
Σ. Παππά

20:30 - 21:30 Η Ιατρική τεχνολογία στην αρχαία Ελλάδα
Θ. Τάσιος

21:30 ΛΗΞΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ 1^{ης} ΗΜΕΡΑΣ



Παρασκευή 11 Μαΐου 2018

09:00 - 10:45 ΕΝΟΤΗΤΑ ΠΡΩΤΗ

Προεδρείο: Α. Λεονάρδος - Ν. Σκαρμέας

09:00 - 09:30 Ασθενής με επαναλαμβανόμενες κινήσεις: Στερεοτυπίες και Τικ
R. Pons

09:30 - 10:00 Ασθενής που μόλις διαγνώσθηκε με νόσο Πάρκινσον:
Πώς θα εξελιχθεί η νόσος του στο μέλλον;
Μπορούμε να προβλέψουμε την εξέλιξη της νόσου Πάρκινσον;
Σ. Κονιτσιώτης

10:00 - 10:45 The Ataxias: Classifications, Etiologies, Diagnosis and Management
of Ataxias: A Clinical Approach including Genetic Testing
M. Pandolfo

10:45 - 11:15 Διάλειμμα Καφέ

11:15 - 13:30 ΕΝΟΤΗΤΑ ΔΕΥΤΕΡΗ

Προεδρείο: Π. Στάθης - Σ. Παππά

11:15 - 12:00 Mixed movement disorders: what do we see and how do we
approach
M. J. Edwards

12:00 - 12:30 Ασυνήθιστα συνηθισμένα - Συνηθισμένα ασυνήθιστα:
Τι μπορεί να μας ξεφύγει στις κινητικές διαταραχές
Σ. Μ. Μποσταντζοπούλου

12^o



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

Παρασκευή 11 Μαΐου 2018

12:30 - 13:00 Efficacy and Safety of DBS in Parkinson Disease and Dystonia:
Long Term Outcomes

E. Moro

13:00 - 13:30 Πρακτική διαχείριση συχνών μη κινητικών συμπτωμάτων στη νόσο
του Πάρκινσον

Γ. Τάγαρης

13:30 - 14:00 ΔΟΥΛΟΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Ημικρανία και προφύλαξη: Ο ρόλος του CGRP υποδοχέα

Προεδρείο: **N. Φάκας**

Ομιλητής: **M. Βικελής**



14:00 - 17:30 Μεσημβρινή Διακοπή - Ελαφρύ γεύμα

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

Παρασκευή 11 Μαΐου 2018

17:30 - 18:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση: Αντιμετωπίζοντας την προοδευτικότητα της νόσου

Προεδρείο: Ι. Μυλωνάς

Ομιλήτρια: Ε. Κουτσοιράκη



18:00 - 19:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Εφαρμογές Ψηφιακής Τεχνολογίας Στη Νόσο Πάρκινσον Και Νομικό Πλαίσιο

Προεδρείο: Γ. Τάγαρης

Ο Ρόλος της Τεχνολογίας για Υγεία Σώματος και Νου στη Νόσο του Πάρκινσον

Ομιλήτρια: Β. Ζηλίδου

Τεχνολογικές Προκλήσεις στην Παρακολούθηση και τη Διαχείριση της Νόσου του Πάρκινσον. Ηλεκτρονική πλατφόρμα PD-Eye

Ομιλητής: Α. Τζάλλας

Προστασία των προσωπικών δεδομένων υπό το πρίσμα του νέου κανονισμού. Περιπτώσεις χρήσης ψηφιακών εφαρμογών από ασθενείς και ιατρούς

Ομιλήτρια: Ε. Σπυροπούλου

abbvie

12^o



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

Παρασκευή 11 Μαΐου 2018

19:00 - 21:00 ΕΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΤΗ

Προεδρείο: Σ. Μ. Μποσταντζοπούλου - Γ. Τάγαρης

19:00 - 19:45

Clinical Case - Debate:

Υπάρχει στ' αλήθεια "Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης";

Καιρός να αναθεωρήσουμε τις απόψεις μας;

Α. Λεονάρδος - Μ. Σταμέλου

19:45 - 20:15

Stratifying PD:

Are There Personalized Treatment Strategies for Different PD Phenotypes?

K. R. Chadhuri

20:15 - 21:00

Clinical Case Debate:

Υπάρχει στ' αλήθεια "Αγγειακός Παρκινσονισμός";

Καιρός να αναθεωρήσουμε τις απόψεις μας;

Σ. Κονιτσιώτης - Π. Στάθης

21:00

ΛΗΞΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ 2^{ης} ΗΜΕΡΑΣ

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

Σάββατο 12 Μαΐου 2018

09:00-11:00 ΕΝΟΤΗΤΑ ΠΡΩΤΗ

Προεδρείο: Ι. Ελλούλ - Σ. Γκατζώνης

09:00 - 10:00 Ασθενής με οξύ ίλιγγο: Διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση
Ε. Αναγνώστου

10:00 - 10:30 Ασθενής με «ανθεκτική» κεφαλαλγία
Μ. Βικελής

10:30 - 11:00 Άνοια: συχνά σφάλματα / σημεία προσοχής
Ν. Σκαρμέας

11:00 - 11:30 Διάλειμμα - Καφέ

11:30 - 13:00 ΕΝΟΤΗΤΑ ΔΕΥΤΕΡΗ

Προεδρείο: Α. Παπαδημητρίου - Δ. Παπαδόπουλος

11:30 - 12:00 How can real-world evidence benefit clinical practice
F. Saccà

12:00 - 12:30 Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης των American Academy of Neurology (AAN) καιECTRIMS - EAN: Κριτική Θεώρηση
Δ. Δ. Μητσικώστας

12:30 - 13:00 Πώς ορίζεται η μη ανταπόκριση στην θεραπεία: NEDA vs MEDA
Ν. Φάκας

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

Σάββατο 12 Μαΐου 2018

13:00 - 13:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Πώς ο μηχανισμός δράσης μπορεί να επηρεάσει τη θεραπευτική στρατηγική στην Π.Σ.;

Προεδρείο: Δ. Δ. Μητσικώστας

Ομιλητής: Δ. Παπαδόπουλος



13:30 - 14:15 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Time matters in MS: Ο χρόνος μετράει στην πολλαπλή σκλήρυνση

Προεδρείο: Κ. Ε. Καραγεωργίου

Η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και διαχείρισης της πρώιμης ΠΣ
Ομιλήτης: Σ. Δωρής

Η σημασία της διαχείρισης του χρόνου στην κλιμάκωση θεραπείας στην ΠΣ

Ομιλητής: Ν. Φάκας

Ερωτήσεις - Κλείσιμο



14:15 - 17:30 Μεσημβρινή Διακοπή

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

Σάββατο 12 Μαΐου 2018

17:30 - 18:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Εpileκτική Επανάσúσταση του Ανοσοποιητικού:
Μια καινοτόμα θεραπευτική προσέγγιση στην Πολλαπλή
Σκλήρυνση

Προεδρείο: Ι. Μυλωνάς

Ομιλητής: Β. Κιμισκίδης

 MERCK

18:00 - 18:30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Τα ελληνικά Real World Evidence Data και η σημασία τους
στην καθημερινή κλινική πρακτική

Προεδρείο: Α. Παπαδημητρίου

Ομιλητής: Ε. Δαρδιώτης

 NOVARTIS

18:30 - 20:30 ΕΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΤΗ

Προεδρείο: Ι. Μυλωνάς - Ν. Φάκας

18:30 - 19:00 Θεραπεία “Επαγωγής” σε πολύ ενεργή MS:
Γιατί, σε Ποιόν ασθενή, Πότε και Πώς;
Μ. Παντζαρή

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

Σάββατο 12 Μαΐου 2018

- 19:00 - 19:30 Diagnosing multiple sclerosis in 2018: The impact of the new diagnostic criteria for disease management
W. Brownlee
- 19:30 - 20:00 Μελέτες με άμεση σύγκριση δύο φαρμάκων: τι μάθαμε - κριτική ανασκόπηση
Δ. Παπαδόπουλος
- 20:00 - 20:30 Συμπληρώματα διατροφής και δίαιτες στην Πολλαπλή Σκλήρυνση: Ποια είναι τα επιστημονικά δεδομένα;
Ε. Δαρδιώτης

20:30 - 21:00 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ

Η μοναδικότητα της Οξικής Γλατιραμέρης

Προεδρείο: **N. Φάκας**

Ομιλητής: **Δ. Μαντέλλος**

Specifar
A Teva Company

21:00

ΛΗΞΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ 3^{ης} ΗΜΕΡΑΣ



AZILECT[®]
rasagiline 1mg 10 tabs

Εργαζόμαστε

με γνώμονα την
προσφορά ποιοτικών και
αποτελεσματικών λύσεων
για την νόσο **Parkinson**



Specifar

A Teva Company

28^η Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβάρα, Αθήνα, ΤΚ: 123 51,
Τηλ.: 210 54 01 500, Fax: 210 54 01 600, info@specifar.gr

www.specifar.gr

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

Κυριακή 13 Μαΐου 2018

Προεδρείο: Π. Στάθης

- 08:00 - 11:00 Η δέση της σπινθηρογραφικής ντοπαμινεργικής απεικόνισης (DaT SPECT) εγκεφάλου στο διαγνωστικό αλγόριθμο των παρκινσονικών διαταραχών
Clinical Case Studies
Σ. Τσιούρης
- 11:00 - 14:00 Πρακτικό Εργαστήριο: Θεραπευτική αντιμετώπιση νευρολογικών διαταραχών με τοξίνη αλλαντίασης: Δυστονία και Χρόνια Ημικρανία
Γ. Τάγαρης, Σ. Κονιτσιώτης
- 14:00 ΛΗΞΗ ΣΥΜΠΟΣΙΟΥ



ΟΜΙΛΗΤΕΣ

W. Brownlee

Dr. Clinical Research Fellow, Neuroinflammation, Institute of Neurology, Faculty of Brain Sciences

K. R. Chadhuri

DSc FRCP MD, Professor of Neurology, Kings's College Hospital and King's College

M. J. Edwards

Professor of Neurology Eleanor Peel Chair for the Study of Ageing. Honorary Consultant Neurologist, Atkinson Morley Regional Neuroscience Center. Molecular and Clinical Sciences Research Institute

E. Moro

MD, PhD. Assistant Professor, Division of Neurology, Department of Medicine at University of Toronto Canada

M. Pandolfo

Professor of Neurology - Université Libre de Bruxelles (ULB) Director, Neurology Service - ULB Hôpital Erasme Director, ULB Laboratory of Experimental Neurology Brussels, Belgium

R. Pons

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδονευρολογίας Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

F. Saccà

Assistant Professor of Neurology - University Federico II Naples, UNINS. Department of Neuroscience and Reproductive and Odontostomatological Sciences

Ε. Αναγνώστου

Νευρολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Μ. Βικελής

Νευρολόγος, MSc in Headache Medicine, PhD

Α. Βλαχόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Προϊστορικής Αρχαιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σ. Γκατζώνης

Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, Ε.Κ.Π.Α.

Ε. Δαρδιάτης

Νευρολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Σ. Δωρής

Διευθυντής Β' Νευρολογικής Κλινικής & Εργαστηρίου Ηλεκτρομυογραφίας - Προκλητών Δυναμικών, «Ευρωκλινική Αθηνών»

Ι. Ελλούλ

Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Β. Ζηλίδου

Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής Α.Π.Θ.

Κ. Ε. Καραγεωργίου

Νευρολόγος - Ψυχίατρος, Διευθύντρια Νευρολογικού Ινστιτούτου Αθηνών, «Ιατρικό Κέντρο Αθηνών»

Β. Κιμισκίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Νευροφυσιολογίας Α.Π.Θ.

Σ. Κοντισιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ε. Κουτσουράκη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας Α.Π.Θ., Α' Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»



ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Α. Λεονάρδος

Νευρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α.

Δ. Μαντέλλος

MD, PhD, Νευρολόγος, Όμιλος «Υγεία», Τμήμα Πολλαπλής Σκλήρυνσης & Απομυελινωτικών Νοσημάτων

Δ. Δ. Μητσικώστας

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αιγινήτειο», Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κεφαφαλγίας

Σ. Μ. Μποσαντζοπούλου

Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Ι. Μυλωνάς

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογία Α.Π.Θ., FEAN (Fellow of the European Academy of Neurology)

Μ. Παντζαρίης

Senior Consultant Neurologist, Head of Neurology Clinic C, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics Associate Professor, The Cyprus School of Molecular Medicine

Α. Παπαδημητρίου

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δ. Παπαδόπουλος

Νευρολόγος - Νευροανοσολόγος, Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος και Υπεύθυνος Ιατρείου Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Ιατρικό Αθηνών - Κλινική Παλαιού Φαλήρου

Σ. Παππά

MD, PhD, Consultant Psychiatrist & Clinical Research Lead, WLMHT, Specialty Lead, National Institute for Health Research (NIHR), Hon Senior Lecturer, Imperial College London

Ν. Σκαρμέας

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α. Α' Νευρολογική Κλινική «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

Ε. Σπυροπούλου

Διηγήτορας, Υπεύθυνη Προστασίας Δεδομένων

Π. Στάθης

Νευρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Mediterraneo»

Μ. Σταμέλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Marburg, Γερμανία. Υπεύθυνη Τμήματος Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, Νοσοκομείο «Υγεία», Αθήνα

Γ. Τάγαρης

Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής «Γ. Γεννηματάς»

Θ. Τάσιος

Ομότιμος Καθηγητής Εθνικού Μετσόβειου Πολυτεχνείου

Α. Τζάλλας

PhD, Καθηγητής Εφαρμογών Τ.Ε.Ι. Ηπείρου

Σ. Τσιούρης

Πυρηνικός Ιατρός, Επιμελητής Α' Ε.Σ.Υ., Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Ν. Φάκας

Νευρολόγος, MD, PhD, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών



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

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

Στην ευχή κάθε ανθρώπου να μην του συμβεί μια σοβαρή ασθένεια, απαντάμε με προληπτικές εξετάσεις που έχουν καταξιώσει τη Roche ως παγκόσμιο ηγέτη και στο χώρο των διαγνωστικών.

Κι όταν δεν έχουμε ακόμα απαντήσεις, συνεχίζουμε να τις αναζητάμε, πάντα με σεβασμό, στο πλευρό του ασθενή.



12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΚΑΙ ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Το 12^ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας, πραγματοποιείται στο RODOS PALACE CONVENTION CENTER στη Ρόδο, από 10 έως 13 Μαΐου 2018.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Καθ' όλη τη διάρκεια του Συνεδρίου θα λειτουργούν:

- Γραμματεία έξω από την Κεντρική Αίθουσα Εκπαίδευσης.
- Γραμματεία στο Lobby του RODOS PALACE.

ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα του Συμποσίου θα είναι η Ελληνική. Δεν προβλέπεται η ταυτόχρονη διερμηνεία των εισηγήσεων των προσκεκλημένων ομιλητών από τα ελληνικά στα αγγλικά.

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. Η βεβαίωση θα σας σταλεί ηλεκτρονικά.

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ (CME)

Το Συνέδριο αξιολογείται με 26 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 έξω από την Κεντρική Αίθουσα Εκπαίδευσης.

Οι ομιλητές παρακαλούνται να παραδίδουν σε αυτό το χώρο το υλικό των εισηγήσεών τους (USBs, CDs) τουλάχιστον δύο (2) ώρες πριν την έναρξη της ομιλίας τους.

Προβλέπονται τα εξής Οπτικοακουστικά Μέσα:

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

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

ΧΟΡΗΓΟΙ

Με την ευγενική χορηγία των εταιρειών



Specifar

A Teva Company



abbvie

MERCK



12^o



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

ΧΟΡΗΓΟΙ

Με την ευγενική χορηγία των εταιρειών



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** LEMTRADA 12 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλυμάτων προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμτουζουμάμπης σε 1,2 ml (10 mg/ml). Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε ενωιάζωμια κλλιέργειες, κυττάρων θηλαστικού (Ισοθελικά Κρικετιού) μέσα σε θρεπτικό υλικό. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλυμάτων προς έγχυση (αποστερωμένο πυκνό διάλυμα). Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα με pH 7,0 - 7,4. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το LEMTRADA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα (βλ. παράγραφο 4.8, παράγραφος 4.8 και 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η αγωγή με LEMTRADA πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από νευρολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΠΣ. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι οι ειδικευμένοι ιατροί και ο εξοπλισμός που απαιτούνται για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα των αυτοάνοσων παθήσεων και λοιμώξεων. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αντιδράσεων υπερευαίσθησης ή/και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του LEMTRADA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης). **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση του LEMTRADA είναι 12 mg/ημέρα, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε 2 αρχικές συνεδρίες και μέχρι 2 επιπρόσθετες εφόσον χρειάζεται. **Αρχική αγωγή με 2 συνεδρίες:** • Πρώτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες [συνολική δόση 60 mg] • Δεύτερη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες [συνολική δόση 36 mg], χορηγούμενα 12 μήνες μετά την πρώτη συνεδρία. **Έως και δύο επιπρόσθετες συνεδρίες/έξες** επίκληση μπορούν να εξεταστούν (βλ. παράγραφο 5.1). • Τρίτη ή τέταρτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες [συνολική δόση 36 mg], χορηγούμενα τουλάχιστον 12 μήνες μετά την προηγούμενη συνεδρία σε ασθενείς με ενεργότητα της ΠΣ, που ορίζεται μέσω κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών (βλ. παράγραφο 5.1). Δόσεις που έχουν παραλειφθεί δεν θα πρέπει να χορηγούνται την ίδια ημέρα με άλλη προγραμματισμένη δόση. **Παρακολούθηση ασθενών:** Η θεραπεία συνιστάται ως μια αρχική αγωγή 2 συνεδριών και μέχρι 2 επιπρόσθετων εφόσον χρειάζεται (βλ. δοσολογία) με παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών από την έναρξη της πρώτης συνεδρίας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση της δεύτερης συνεδρίας. Στην περίπτωση χορήγησης επιπλέον τρίτης ή τέταρτης συνεδρίας, απαιτείται συνέχεια της παρακολούθησης της ασφάλειας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). **Προβλεπόμενα:** Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προβλεπόμενη με κορτικοστεροειδή αμέσως πριν από τη χορήγηση του LEMTRADA σε ασθενή από τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνη για τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας με LEMTRADA. Προκαταρκτική λήψη αντιισταμινικών και/ή αντιπυρετικών πριν τη χορήγηση του LEMTRADA, μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο. Πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς από του στόματος προφυλακτική αγωγή κατά της λοίμωξης από έρπητα η οποία να ξεκινά από την πρώτη ημέρα κάθε συνεδρίας και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. επίσης την ενότητα «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4.4). Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σε ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή άλλη ισοδύναμη αγωγή. **Ηλικιωμένοι:** Οι κλινικές μελέτες δεν περιείχαν ασθενείς άνω των 61 ετών. Δεν έχει διαπιστωθεί από ο πληθυσμό αυτός ανταποκρίνεται διαφορετικά από ότι οι νεότεροι ασθενείς. **Νευρική ή πνευματική δυσλειτουργία:** Το LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νευρική ή πνευματική δυσλειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του LEMTRADA σε παιδιά με ΠΣ ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αλεμτουζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Το LEMTRADA πρέπει να αραιωθεί πριν την έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 4 ωρών. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα εκδόχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Λοίμωξη από τον ιο ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη έως την αποδοχή. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το LEMTRADA δεν ενδείκνυται για ασθενείς με μη ενεργό νόσο ή για εκείνους που είναι σταθεροποιημένοι με την τρέχουσα θεραπεία. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς. Πριν την αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και τα οφέλη, καθώς και για την ανάγκη δέσμευσής τους σε παρακολούθηση από την έναρξη της αγωγής μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση της δεύτερης συνεδρίας με LEMTRADA. Στην περίπτωση χορήγησης επιπλέον συνεδρίας, απαιτείται συνέχεια της παρακολούθησης της ασφάλειας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση. **Αυτοάνοσος:** Η αγωγή ενδείκνυται να οδηγείται στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων και να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η αυτοάνοση θρομβοβεντική πορφύρα (ITP), οι θυρεοειδικές διαταραχές ή, σπάνια, κάποιες νεφροπάθειες (π.χ., νόσος κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες αυτοάνοσες παθήσεις εκτός της ΠΣ, παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει επιδείνωση των προϋπάρχουσων αυτοάνοσων παθήσεων μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. **Αυτοάνοση θρομβοβεντική πορφύρα (ITP):** Σοβαρά συμβλήματα ITP έχουν παρατηρηθεί σε 12 (1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ΠΣ [αντιστοιχεί σε ετησιοποιημένο ποσοστό 4,7 συμβάντα/1.000 έτη-ασθενών]. Έχουν παρατηρηθεί 12 επιπλέον σοβαρά συμβλήματα ITP σε διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,1 ετών [μέγιστη διάρκεια 12 ετών] [αθροιστικό ετησιοποιημένο ποσοστό 2,8 συμβάντα/1.000 έτη-ασθενών]. Ένας ασθενής ανέπτυξε ITP που παρέμεινε αδιάγνωστη πριν την εφαρμογή των απαιτήσεων για μηνιαία αιματολογική παρακολούθηση και απεικονίστηκε από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Σε 79,5% των περιπτώσεων η εκδήλωση της ITP παρατηρήθηκε κατά κανόνα στα 4 πρώτα έτη μετά από

την πρώτη έκθεση. Πάντως, σε κάποιες περιπτώσεις η ITP εκδηλώθηκε έτη αργότερα. Τα συμπτώματα της ITP μπορούν να περιλαμβάνουν [χωρίς να περιορίζονται σε] εύκολη δημιουργία μώλωπων, πετέχειες, αυτώματη θλενοανοοδερματική αιμορραγία (π.χ. εστιαστές, αιμόπτυση) και εμμηνορροία εντονότερη από το κανονικό ή ακανόνιστη. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη νόσου anti-GBM (βλ. παρακάτω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θυμίζεται στον ασθενή ότι θα πρέπει να εμφανιστεί για συμπτώματα που μπορεί να παρουσιαστούν και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι και 48 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτή τη χρονική περίοδο, εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται βάσει των κλινικών ευρημάτων που υποδηλώνουν ITP. Εάν υπάρχουν υποψίες για ITP, πρέπει να γίνεται αμέσως γενική εξέταση αίματος. Εάν επιβεβαιωθεί η εκδήλωση ITP, θα πρέπει να ξεκινάσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την άμεση παροχή ειδικού ιατρού. Στοιχεία από κλινικές δοκιμές στην ΠΣ έχουν δείξει ότι η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις αιματολογικής παρακολούθησης και η εκπαιδευση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της ITP έχουν οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ITP, με τα περισσότερα περιστατικά να ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανόληψη της αγωγής με LEMTRADA μετά από την εκδήλωση ITP είναι άγνωστος. **Νεφροπάθειες:** Νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM), παρατηρήθηκαν σε 6 (0,4%) ασθενείς σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ σε διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,1 ετών [μέγιστη διάρκεια 12 ετών] και γενικά εκδηλώθηκαν εντός 39 μηνών μετά από την τελευταία χορήγηση του LEMTRADA. Στις κλινικές δοκιμές υπήρξαν 2 περιπτώσεις νόσου anti-GBM. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, αναγνωρίστηκαν έγκαιρα μέσω κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και οδήγησαν σε θετική έκβαση μετά από θεραπευτική αγωγή. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροπάθειας ενδέχεται να περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, αιματουρία ή/και πρωτεϊνουρία. Αν και δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές, κυμειδική αιμορραγία που εκδηλώνεται ως αιμόπτυση ενδέχεται να εμφανιστεί με τη νόσο anti-GBM. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη ITP (βλ. παραπάνω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι πρέπει να εμφανιστεί για συμπτώματα που ενδέχεται να παρουσιαστούν και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Η νόσος anti-GBM ενδέχεται να οδηγήσει σε νευρική ανεπάρκεια που χρήζει αιμοκάθαρσης ή/και μεταμόσχευσης αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα, ενώ μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή αν δεν αντιμετωπιστεί καθόλου. Πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Πρέπει να γίνεται ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση πριν την έναρξη και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Η παρατήρηση κλινικών σημαντικών αλλαγών σε σχέση με τις τιμές αναφοράς στα επίπεδα κρεατινίνης ορού, η ανεξέτητη αιματουρία ή/και η πρωτεϊνουρία πρέπει να οδηγούν σε περαιτέρω αξιολόγηση για νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης παροχής σε ειδικό ιατρό. Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των νεφροπαθειών ενδέχεται να μειώσουν τον κίνδυνο διαμεσολάμενης έκβασης. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες. Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανόληψη της θεραπείας με LEMTRADA μετά από εκδήλωση νεφροπαθειας είναι άγνωστος. **Θυρεοειδικές διαταραχές:** Ενδοκρινικές διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων θυρεοειδικών διαταραχών, παρατηρήθηκαν στο 36,8% των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 6,1 ετών [μέγιστη διάρκεια 12 ετών] από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA. Η επίπτωση συμβμάτων από τον θυρεοειδή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ιστορικό ιστορικό θυρεοειδικών διαταραχών τόσο στην ομάδα αγωγής με LEMTRADA όσο και στην ομάδα αγωγής με ιντερφερόν Β-1a (IFNβ 1a). Σε ασθενείς με εξελισσόμενες θυρεοειδικές διαταραχές, το LEMTRADA πρέπει να χορηγείται εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους. Οι αυτοάνοσες θυρεοειδικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό. Τα περισσότερα συμβλήματα ήταν ήπιες ή μέτριες σοβαρότητες. Σοβαρά ενδοκρινικά συμβλήματα εκδηλώθηκαν στο 4,4% των ασθενών, ενώ η νόσος Basedow [γνώστη και ως νόσος του Graves], ο υπερθυρεοειδισμός, ο υποθυρεοειδισμός, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και η βρογχική εκδήλωση σε περισσότερους από έναν ασθενείς. Τα περισσότερα συμβλήματα από τον θυρεοειδή αντιμετωπίστηκαν με συμβατική ιατρική θεραπεία, ωστόσο, κάποιες ασθενείς χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς που ανέπτυξαν συμβλήματα από τον θυρεοειδή, επιτράπηκε να λάβουν ξανά θεραπεία με LEMTRADA, αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη, οι ασθενείς που έλαβαν ξανά θεραπεία, γενικά, δεν εκδηλώσαν επιδείνωση της σοβαρότητας των θυρεοειδικών διαταραχών. Η περαιτέρω θεραπεία με LEMTRADA θα πρέπει να εξετάζεται, ανά περίπτωση, αφού ληφθεί υπόψη η κλινική κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς. Θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς, όπως μέτρηση των επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, πριν από την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν θυρεοειδική δυσλειτουργία. Η νόσος του θυρεοειδούς συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για γυναίκες, οι οποίες είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). Σε κλινικές δοκιμές, το 74% των ασθενών που ήταν θετικοί στα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπερεξιδίωσης [anti-TPO] πριν την αγωγή εκδήλωσαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τον θυρεοειδή σε σύγκριση με το 38% των ασθενών που ήταν αρνητικοί πριν την αγωγή. Η συντηρητική πλειοψηφία (περίπου 80%) των ασθενών που εκδήλωσαν σύμβαση από τον θυρεοειδή μετά την αγωγή ήταν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO. Συνεπώς, ανεξάρτητα από την κατάσταση των αντισωμάτων anti-TPO πριν από την αγωγή, οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητη ενέργεια από τον θυρεοειδή και πρέπει να κάνουν περιοδικά όλες τις εξετάσεις, όπως περιγράφεται παραπάνω. **Κυτταροπενίες:** Πιθανολογούμενες αυτοάνοσες κυτταροπενίες, όπως ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία και ποικυτταροπενία, δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Τα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος (βλ. παραπάνω στην ενότητα περί ITP) πρέπει να χρησιμοποιούνται για να παρακολουθούνται οι ασθενείς για κυτταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία κυτταροπενίας, θα πρέπει να ξεκινάσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την παροχή ειδικού ιατρού. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ΑΞΕ):** Στις κλινικές δοκιμές, ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (ΑΞΕ) οριστική κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την έγχυση του LEMTRADA. Οι περισσότερες από αυτές ενδέχεται να οφείλονται στην έκλυση κυτταροκινών κατά την έγχυση. Οι περισσότερες από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σε κλινικές δοκιμές

για την ΠΣ, εκδήλωσαν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ΑΣΕ κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg. Η επίπτωση των ΑΣΕ ήταν υψηλότερη στη συνδεσμία 1 σε σύγκριση με τις επόμενες συνδεσμίες. Με βάση όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνδεσμίες, οι πιο συχνές ΑΣΕ περιλαμβάνονταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρετός, ναυτία, κνίδωση, κνησμός, αϋνία, ρίγη, έσχαση, κόπωση, δύσπνοια, δυσγευσία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, θρομβοκυττάρωση, δυσοπεία, ζάλη και άλγος. Σοβαρές αντιδράσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλάμβαναν περιπτώσεις κεφαλαλγίας, πυρεξίας, κνίδωσης, ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής, ναυτίας, θωρακικής δυσφορίας και υπόσπασης. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναφύλαξης ενδεχόταν να ροιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι πιο σοβαρές ή ενδοεμφυτευτικές απειλητικές για τη ζωή. Λόγως έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφύλαξη, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, προκειμένου οι επιδράσεις από τις αντιδράσεις στην έγχυση να είναι πιο ήπιες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντιταμινικά ή/και αντιπηκτικά πριν από τουλάχιστον μια έγχυση LEMTRADA. ΑΣΕ ενδεχόταν να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί ΑΣΕ, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλώς ανεκτή, η διάρκεια της μπορεί να παραταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγχυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφύλαξη ή οι σοβαρές αντιδράσεις που επέβαλαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφύλαξης ή σοβαρών αντιδράσεων. **Λοιμώξεις:** Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη Β-1a [IFNB 1a] υποδορίως [44 μg 3 φορές εβδομαδιαίως] σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας. Οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA απ' ό,τι στους ασθενείς υπό IFNB 1a περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κοιλίτιδα, στοματικό έρπητα, γρίπη και βρογχίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA συγκρινόμενο με 1% των ασθενών που έλαβαν IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: ακαλλιευσιδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή. Το θρομβωτικό ερπυσιοειδές ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,99 σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 6,1 ετών [μέγιστη διάρκεια 12 έτη] από την πρώτη έκθεση στον LEMTRADA, σε σύγκριση με 1,27 σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Σοβαρές λοιμώξεις από ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς ανεμοβλογιάς και της επανεκνεργοποίησης του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg [0,4%] στις κλινικές δοκιμές συγκριτικά με την IFNB-1a [0%]. Έχει αναφερθεί τραχηλική λοίμωξη από τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg [2%]. Συνιστάται επίσης προσυμπτωματικός έλεγχος για τον HPV στις θηλές ασθενείς. Έχει αναφερθεί ψυμψιασμός στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA και IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα ψυμψιασμός αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδημικές της νόσου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («λανθάνουσα») λοίμωξη ψυμψιασμού, όπως ορίζουν οι κατά τόπους κατασκευθνήριες οδηγίες. Λοιμωσιών/μυμψιασμού από λωτρία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA, γενικά εντός ενός μηνός από την έγχυση LEMTRADA. Για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση ωμών ή μη επεξεργασμένων μαγειρέμενων κρεάτων, τα μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα δύο εβδομάδες πριν, κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την έγχυση του LEMTRADA. Επιπλέον, μικπιιασικές λοιμώξεις, ιδίως καντιντίαση του στόματος και κοιλιακή καντιντίαση, εκδηλώθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12%) απ' ό,τι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IFNB 1a (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν εγκύσιες LEMTRADA. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μηνός μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν συμπτώματα πνευμονίτιδας, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, ήθια, συριγμό, άλγος ή αίσθημα σφύριξης στον θώρακα και αιμόπτυση. Η έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA θα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη έως την αποδομή. Στους ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον ιατρό. Η προφυλακτική αγωγή με κάσιον από του στόματος παράγοντα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της αγωγής με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνδεσμία. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή. Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα με η μετά από αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοπροσποιστικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδεχόμενες συνδυαστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανεκνεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνιας λοίμωξης αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσυμπτωματικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό τίτλο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, ενώ απαιτείται προσοχή κατά τη συναγογήρηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HBV ή/και του HCV, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδεχόταν να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανεκνεργοποίηση του ιού ως συνέπεια της προπύρρωςας κατάστασης τους. **Κακοήθεια:** Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοπροσποιστικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προπύρρωςα ή/και εξέλεσμένη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο το LEMTRADA φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θυρεοειδικών κακοήθει-

ών, αφού η θυρεοειδική αυτοάνοση ενδεχόταν να αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για κακοήθειες του θυρεοειδούς. **Αντιώληψη:** Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και δυναμική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποικίλους κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Γυναικές σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.6). **Εμβόλια:** Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν ολοκληρώσει τις κατά τόπους υποχρεώσεις ανοσοποιήσεις τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσολογικής απόκρισης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ιούς μετά από μια συνδεσμία με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσης σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνεπώς αυτό δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνδεσμία LEMTRADA. **Εξέταση αντιωμψιασμού / εμβολιασμός κατά του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα:** Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μια συνδεσμία με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα [VZV] πρέπει να εξεταστούν για την παρουσία αντισωμάτων κατά του VZV. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού των αρνητικών για αντισώματα ασθενών έναντι του VZV πριν την έναρξη αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να φθάσει στην πλήρη δραστηριότητα ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβάλετε την αγωγή με LEMTRADA για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. **Συνιστώμενες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών:** Εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε περιοδικά διαστήματα έως 48 μήνες μετά από την τελευταία συνδεσμία με LEMTRADA προκειμένου να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πρώιμα σημεία αυτοάνοσης νόσου: • Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου [πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα] • Επίπεδα κρεατινίνης στον ορό [πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα] • Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση [πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα] • Έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης [πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια] Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες ή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις. **Πληροφόρηση από τη χρήση της αλεμτουζομψιας πριν από την άδεια κυκλοφορίας του LEMTRADA στην αγορά πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας:** Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν πριν από την έγκριση του LEMTRADA, κατά τη χρήση της αλεμτουζομψιας για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας Β κυττάρων [B-ΧΛΛ], καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες [π.χ. 30 mg] από αυτές που συνιστώνται για την αγωγή της ΠΣ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητας τους ή η τεκμηρίωση της αιτιολογικής σχέσης τους με την έκθεση στην αλεμτουζομψια. **Αυτοάνοση νόσος:** Τα αυτοάνοσα συμβάματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αλεμτουζομψια περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία [συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού], επιληπτική αμφοροψία, νόσο anti-GBM και νόσο του θυρεοειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτοάνοσα φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτοάνοσης θρομβοπενίας, της αυτοάνοξης αναιμίας, του συνδρόμου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους αρθρομυοιτικής πολυμυοζιτιτιδας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζομψια. Ένα θετικό αποτέλεσμα στην δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμτουζομψια. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσχεύματος-έναντι-ξενιστή, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμτουζομψια. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχοσπασμό, υποξεία, συγκπή, πνευμονικές διηθήσεις, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζομψια σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχουν αναφερθεί επίσης σοβαρά αναφύλαξη και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος. **Λοιμώξεις και παραπυμψιασμοί:** Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ιογενείς, βακτηριακές, πρωτοζωικές και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που οφείλονται σε επανεκνεργοποίηση λανθάνουσων λοιμώξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμτουζομψια σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί πρόωιας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) σε ασθενείς με B-ΧΛΛ με ή χωρίς αγωγή με αλεμτουζομψια. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με B-ΧΛΛ που έλαβαν αλεμτουζομψια δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:** Σοβαρές μορφές αιμορραγικής αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ. **Καρδιακές διαταραχές:** Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζομψια που είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με δυναμικές καρδιοτοξικούς παράγοντες. **Λεμφοπνευμονοπάθειες διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr:** Λεμφοπνευμονοπάθειες διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας. **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις:** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με το LEMTRADA χρησιμοποιώντας τη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΣ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπιστεί με B-ιντερφερόνη και οξική γλατινιόνη χρειάστηκε να διακόψουν την αγωγή 28 ημερών πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Γυναικές σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνδεσμία. Κατά συνέπεια, οι γυναικές σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω μια συνδεσμία με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη συνδεσμία. **Εγκυμοσύνη:** Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LEMTRADA στις έγκυες γυναίκες. Το LEMTRADA θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Είναι γνωστό ότι η ανθρπιρίνη IgG μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντιακό φραγμό • ο αλεμτουζομψια ενδεχόταν να διαπεράσει επίσης τον πλακουντιακό φραγμό και συνεπώς να αποτελέσει δυναμικό κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζομψια μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η νόσος του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.4 θυρεοειδικές διαταραχές) συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για τις γυναίκες που είναι

έγκυες. Εάν ο υποθυρεοειδισμός δεν αντιμετωπιστεί κατά την κύηση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής και επιπτώσεων στο έμβρυο, όπως διανοητική καθυστέρηση και νανισμό. Στις μπίερες με νόσο του Graves, τα μητρικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μπορούν να μεταβιβαστούν στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και μπορούν να προκαλέσουν παροδική νεογνική νόσο του Graves. **Θηλασμός:** Η αλεμτουζουμάμη ανιχνεύθηκε στο γάλα και στα νεογνά θηλυκών ποτικών που γαλουχούσαν. Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια κάθε θεραπευτικής συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Παόσο, τα οφέλη από την ανοσία που προσδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να υπερισχύουν των κινδύνων από την δυναπτική έκθεση του θηλάζοντος βρέφους στην αλεμτουζουμάμη. **Γονιότητα:** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα κλινικής ασφάλειας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στη γονιότητα. Σε μια υπο-μελέτη με 13 άνδρες ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA [είτε 12 mg είτε 24 mg], δεν παρατηρήθηκε ασηπεμία, αζωοσπεμία, σταθερά μειούμενος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητικότητα ή αύξηση στις μορφολογικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων. Είναι γνωστό ότι η CD52 απαντάται στους αναπαραγωγικούς ιστούς του ανθρώπου και των τρωκτικών. Τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιότητα ανθρώποινημμένων ποτικών (βλ. παράγραφο 5.3), ωόσσο μια δυναπτική επίδραση στην ανθρώπινη γονιότητα κατά την περίοδο της έκθεσης είναι άγνωστη με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις του LEMTRADA στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι περισσότεροι ασθενείς εκδηλώνουν

ΑΣΕ οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιες από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση [ΑΞΕ] (π.χ. ζάλη) ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές και απαιτείται προσοχή μέχρι να υποχωρήσουν. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας σε κλινικές δοκιμές: Συνολικά 1.486 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12 mg ή 24 mg) αποτέλεσαν τον πληθυσμό ασφάλειας σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των κλινικών μελετών της ΠΣ με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη), η οποία είχε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση της ασφάλειας επί 8.635 έτη-ασθενών. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αυτοάνοση [ΙΤΡ, θυρεοειδικές διαταραχές, νεφροπάθειες, κυταροπενίες], οι ΑΣΕ και οι λοιμώξεις. Αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το LEMTRADA [σε ≥20% των ασθενών] ήταν το εξάνθημα, η κεφαλαλγία, η πυρεξία και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από όλους τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg κατά τη διάρκεια του συνόλου της διαθέσιμης παρακολούθησης σε κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν σε ≥0,5% των ασθενών παρατίθενται κατά Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα [ΚΟΣ] και κατά Προτιμώμενο Όρο [ΠΟ] του Ιατρικού Λεξικού για Κανονιστικές Δραστηριότητες [MedDRA]. Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

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

Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παραιοσώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα, λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα?	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, καντιντίαση του στόματος, αιδοιοκολπική καντιντίαση, γρίπη, λοίμωξη του ωτός, πνευμονία, λοίμωξη του κόλπου	Οδοντική λοίμωξη, οδοντικό απόστημα, ουκωμυκτίαση, ιογενής γαστρεντερίτιδα, ουλίτιδα, μυκητιασική δερματική λοίμωξη, αμυγαλίτιδα, οξεία ιμμορίτιδα, βακτηριακή κολίτιδα, κυταρίτιδα, πνευμονίτιδα	Λιστερίωση/μηνιγγίτιδα από λιστέρια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφοϊκού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφοδονοπάθεια, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων, αναιμία, μειωμένος αιματοκρίτης, ουδετεροφιλία, αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων	Μονοκυττάρωση	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυταροκινών	Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Νόσος του Basedow, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, βρογχοκίλη, εξέταση για αντιθυρεοειδικά αντισώματα θετική		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία*, άγχος, κατάθλιψη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υποτροπή της ΠΣ, ζάλη*, υπαισθησία, παραιοθησία, τρόμος, δυσγευσία*	Διαταραχή αισθητικότητας, υπεραίσθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα, ενδοκρινική οφθαλμοπάθεια, όραση θαμνή	Διπλωπία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	Όταλγία	
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία*	Βραδυκαρδία*, αίσθημα παλμών		
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Υπόταση*, υπέρταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθώρακίου		Δύσπνοια*, βήχας, επίσση, λόξυγκας, άλγος στοματοφάρυγγα	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, ερεθισμός του λαιμού, άσθμα, παραιογόνικος βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλρορραγία, ξηροστομία, δυσφαγία, διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, αιματοχεσία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένη ασηαρτική αμινοτρανσφεράση, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*, γενικευμένο εξάνθημα*	Ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρώσση, ακμή	Φλύκταινα, νυκτερινοί ιδρώτες, βλάβη δέρματος, οίδημα του προσώπου, έκζεμα, δερματίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου, μυϊκοί σπασμοί, αυχενιαλγία	Μυοσκελετικός πόνος, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, δυσφορία άκρου	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματοουρία	Νεφρολίθωση, κετονουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνου ρύση	Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας), αμηνόρροια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*, ρίγη*	Θωρακική δυσφορία*, άλγος*, περιφερικό οίδημα, εξασθένιση, γριπηώδης συνδρομή, κακουχία, άλγος στη θέση έγχυσης		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων, θετική εστεράση λευκοκυττάρων ούρων	Σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, θετικό αποτέλεσμα σε βακτηριακή δοκιμασία, μειωμένη σκέση CD4/CD8, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένος μέσος κυταρικός όγκος	

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Μώλωπας, σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Όρεξη μειωμένη	
Νεοπλασματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβανονται και οι πολυποδες)		Θήλωμα του δέρματος	

- (1) Στις λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα συμπεριλαμβάνονται οι: στοματικός έρπης, απλός έρπης, έρπης των γεννητικών οργάνων, λοιμωξη από τον ιό του έρπητα, ιός του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων, δερματίτιδα από έρπητα, απλός οφθαλμικός έρπης, θητικός ορολογικός έλεγχος για τον ιό του απλού έρπητα, (2) Στις λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα συμπεριλαμβάνονται οι: έρπης ζωστήρας, δερματικός διάχυτος έρπης ζωστήρας, οφθαλμικός έρπης ζωστήρας, οφθαλμικός έρπης, έρπης ζωστήρας με εκδόχλασεις από το νευρικό σύστημα, μηνιγγίτιδα από έρπητα ζωστήρα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Οι όροι που επισημαίνονται με αστερίσκο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ΑΣΕ περιλαμβάνουν επίσης την κολική μαρμαρυγή και την ανασφαλξία, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβάματα (βλ. παράγραφο 4.4). Προφίλ ασφάλειας κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση: Ο τύπος των ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας και της βαρύτητας, που παρατηρήθηκαν στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με LEMTRADA από όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνεδρίες, ήταν παρόμοιος με εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες. Η επίπτωση των ΑΣΕ στη συνεδρία 1 ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τις επόμενες συνεδρίες. Στους ασθενείς που συνέχισαν από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και δεν έλαβαν επιπλέον LEMTRADA μετά τις αρχικές 2 συνεδρίες, το ποσοστό [συμβάντα ανά άτομο-έτος] των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο ή μειωμένο στα έτη 3-6 σε σύγκριση με τα έτη 1 και 2. Το ποσοστό των θυρεοειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών έφθασε στο μέγιστο το έτος τρία και στη συνέχεια μειώθηκε. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση 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 υγείας/οικονομικής περιβάλξης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/rhs **4.9 Υπερδόσολογία:** Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δύο ασθενείς με ΠΣ έλαβαν τυχαία μέχρι 60 mg LEMTRADA [δηλαδή τη συνολική δόση για την πρώτη συνεδρία] με μία έγχυση και εκδήλωσαν σοβαρές αντιδράσεις [κεφαλαλγία, εξάνθημα και είτε υπόταση είτε φλεβοκομβική ταχυκαρδία]. Δόσεις LEMTRADA μεγαλύτερες από αυτές που δοκιμάστηκαν στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να αυξήσουν την ένταση ή/και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση ή τις ανοσολογικές επιδράσεις του. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδόσολογία της αλεμτουζουμάμπης. Η αγωγή αποτελείται από διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικός ανοσοκατασταλτικός, κωδικός ATC: L04AA34. **Μηχανισμός δράσης:** Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται από DNA και στρέφεται κατά της γλυκοπρωτεΐνης

CD52 της κυτταρικής επιφάνειας, μεγέθους 21-28 kD. Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα κάππα αντίσωμα IgG1 με δομή από ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές και σταθερές περιοχές, και με περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας από μονοκλωνικό αντίσωμα τρωκτικού [αουραίου]. Το αντίσωμα έχει κατά προσέγγιση μοριακό βάρος 150 kD. Η αλεμτουζουμάμπη συνδέεται με το CD52, ένα αντιγόνο της κυτταρικής επιφάνειας που απαντάται σε υψηλά επίπεδα στα T (CD3+) και τα B (CD19+) λεμφοκύτταρα και σε χαμηλότερα επίπεδα στα φυσικά φονικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ποσότητα του CD52 που ανκνέεται στα ουδετερόφιλα, τα πλάσμα-τοκύτταρα και τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζουμάμπη δρα μέσω αντισωματοεξαρτώμενης δια κύτταρων επιτελούμενης καταρρόωσης και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπληρωμα, μετά τη σύνδεσή της με την κυτταρική επιφάνεια των T και των B λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το LEMTRADA ασκεί τη θεραπευτική του δράση στην ΠΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ωστόσο, έρευνες δείχνουν ότι ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση μέσω εξάλειψης και επανοποικισμού των λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των εξής: • Μεταβολές στον αριθμό, τις αναλογίες και τις ιδιότητες ορισμένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μετά τη θεραπεία • Αυξημένη παρουσία ρυθμιστικών υποπληθυσμών T κυττάρων • Αυξημένη παρουσία T και B λεμφοκυττάρων μνήμης • Παροδικές επιδράσεις σε συστατικά της εγγενούς ανοσίας [δηλαδή, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, φυσικά φονικά κύτταρα]. Η μείωση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων B και T κυττάρων από το LEMTRADA και ο επακόλουθος επανοποικισμός τους ενδέχεται να ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής, το οποίο τελικά επιδραύνει την εξέλιξη της νόσου. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Το LEMTRADA εξαλείφει τα κυκλοφορούντα T και B λεμφοκύτταρα μετά από κάθε συνεδρία, με τις κατώτατες τιμές να παρατηρούνται 1 μήνα μετά από μία συνεδρία [το πρωιότερο χρονικό σημείο μετά τη θεραπεία στις μελέτες φάσης 3]. Τα λεμφοκύτταρα επανοποικίζουν με την πάροδο του χρόνου, με την ανάκαμψη των B κυττάρων συνήθως να ολοκληρώνεται εντός 6 μηνών. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων CD3+ και CD4+ αυξάνονται πιο αργά από το φυσιολογικό, αλλά γενικά δεν επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέχρι τους 12 μήνες μετά την αγωγή. Το 40% των ασθενών περίπου παρουσίασε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) μέχρι τους 6 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, και το 80% των ασθενών περίπου είχε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το LLN μέχρι τους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινοφιλα, τα βασεόφιλα και τα φυσικά φονικά κύτταρα επηρεάζονται μόνο παροδικά από το LEMTRADA. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA αξιολογήθηκαν σε 3 τυχαίοποιημένες, τυφλές ως προς τον αξιολογητή κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με δραστική ουσία και σε 1 μη ελεγχόμενη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης σε ασθενείς με RRMS.

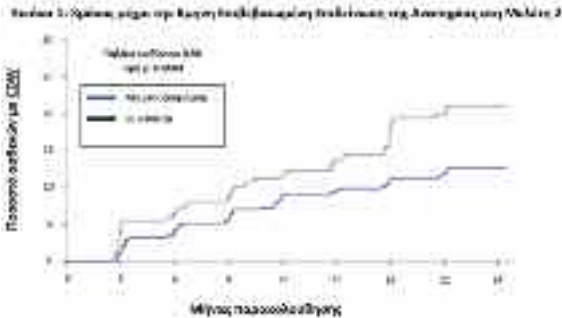
Ο σχεδιασμός/τα δημογραφικά στοιχεία των Μελετών 1, 2, 3 και 4 φαίνονται στον Πίνακα 2.

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

* Ορίζονται ως οι ασθενείς που εκδήλωσαν τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια θεραπείας με β-ιντερφερόνη ή οξική γλατινιράμη αφού είχαν ακολουθήσει τη θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν επί 6 μήνες τουλάχιστον.
 ‡ Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης βαθμολογήθηκε στα 3 έτη. Η πρόσθετη παρακολούθηση παρείχε δεδομένα για ένα διάμεσο διάστημα 4,8 ετών (μέγιστο 6,7).

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

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



Βαρύτητα υποτροπής: Σε αντιστοιχία με την επίδραση στο ποσοστό υποτροπών, οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 1 (CAMMS323) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή που βρισκόταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 61%, p=0,0056) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 58%, p<0,0001) σε σύγκριση με την IFNB-1a. Οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 2 (CAMMS32400507) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή ενώ βρισκόταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 48%, p=0,0121) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 56%, p<0,0001) ή σε νοσηλεία (μείωση 55%, p=0,0045) σε σύγκριση με την IFNB-1a. **Επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπηρίας (Confirmed disability improvement, CDI):** Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της CDI ορίστηκε ως η μείωση κατά τουλάχιστον έναν βαθμό στην κλίμακα EDSS από βαθμολογία EDSS ≥ 2 κατά την εισαγωγή, η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες τουλάχιστον. Η CDI είναι μέτρο της εμμένουσας βελτίωσης της αναπηρίας. Το 29% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σημείωσαν CDI στη Μελέτη 2, ενώ μόνο το 13% των ασθενών υπό αγωγή με υποδόρια IFNB-1a έφθασαν σε αυτό το τελικό σημείο. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,0002). Η Μελέτη 3 (μελέτη φάσης 2 CAMMS223) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε ασθενείς με RMS για ένα διάστημα 3 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν EDSS μεταξύ 0-3,0, τουλάχιστον 2 κλινικά επεισόδια ΠΣ κατά τα 2 προηγούμενα χρόνια και ≥1 βλάβη προσαρμάνουσα γαδολίνιο κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την ΠΣ. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα (N=108) ή 24 mg/ημέρα (N=108), χορηγούμενο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες τον Μήνα 0 και για 3 ημέρες τον Μήνα 12, ή υποδόρια IFNB-1a 44 µg (N=107) χορηγούμενη 3 φορές ανά εβδομάδα για 3 χρόνια. Σάραντα έξι ασθενείς έλαβαν μια τρίτη συνεδρία με

LEMTRADA 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 3 ημέρες τον Μήνα 24. Στα 3 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο μόνιμης CDW κατά 76% [λόγος κινδύνων 0,24 (95% CI: 0,110, 0,545), p<0,0006] και ελάττωσε το ARR κατά 67% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,33 (95% CI: 0,196, 0,552), p<0,0001] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNB 1a. Το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες EDSS (βελτιωμένες σε σύγκριση με τις βαθμολογίες κατά την εισαγωγή) επί 2 χρόνια παρακολούθησης, σε σύγκριση με την IFNB-1a (p<0,0001). **Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας:** Η Μελέτη 4 ήταν μία Φάση 3, πολυκεντρική, ανοικτή, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας για ασθενείς με RRMS οι οποίοι συμμετείχαν στις Μελέτες 1, 2 ή 3 (προηγούμενες μελέτες φάσης 3 και 2) για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του LEMTRADA. Η μελέτη παρέχει δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για μία διάμεση περίοδο 6 ετών από την έναρξη στη Μελέτη 1 και 2. Οι ασθενείς στη μελέτη επέκτασης (Μελέτη 4) πληρούσαν τα κριτήρια για να λάβουν, κατ' επιλογή, επιπλέον συνεδρίες με LEMTRADA κατόπιν τεκμηριωμένης επανεμφάνισης ενεργότητας της νόσου, που ορίστηκε ως εμφάνιση ≥ 1 υποτροπής της ΠΣ και/ή ≥ 2 νέων ή αυξανόμενων βλαβών στον εγκέφαλο ή στο νωτιαίο μυελό στη μαγνητική τομογραφία (MRI). Οι πρόσθετες συνεδρίες LEMTRADA χορηγήθηκαν ως 12 mg/ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), τουλάχιστον 12 μήνες μετά από την προηγούμενη συνεδρία. Στη Μελέτη 4 εντάχθηκαν το 91,8 % των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg στις Μελέτες 1 και 2. Το 82,7% αυτών των ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Περίπου το ήμισυ (51,2%) των ασθενών που έλαβαν αρχικά LEMTRADA 12 mg/ημέρα στη Μελέτη 1 ή 2 και εντάχθηκαν στη Μελέτη 4, έλαβαν μόνο τις 2 αρχικές συνεδρίες LEMTRADA και καμία άλλη τροποποίηση της νόσου θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια των 6 ετών παρακολούθησης. Το 46,6% των ασθενών που έλαβαν αρχικά LEMTRADA 12 mg/ημέρα στη Μελέτη 1 ή 2 έλαβαν επιπλέον συνεδρίες κατόπιν τεκμηριωμένων ενδείξεων ενεργότητας της ΠΣ (υποτροπή και/ή MRI) και της απόφασης του θεράποντος ιατρού για επανέναρξη της θεραπείας. Κανένα χαρακτηριστικό κατά την είσοδο στη μελέτη δεν οδήγησε στον εντοπισμό των ασθενών οι οποίοι αργότερα θα λάμβαναν μία ή περισσότερες επιπλέον συνεδρίες. Καθ' όλη τη διάρκεια των 6 ετών από την αρχική θεραπεία με LEMTRADA, οι ασθενείς που συνέχισαν στη φάση παρακολούθησης επείδειξαν ποσοστό υποτροπής της ΠΣ, σχηματισμό εγκεφαλικών βλαβών στην MRI και απώλειες εγκεφαλικού όγκου που ήταν σε συμφωνία με τις επιδράσεις της θεραπείας με LEMTRADA που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των Μελετών 1 και 2, καθώς επίσης και ως επί το πλείστον, σταθερές ή βελτιωμένες βαθμολογίες αναπηρίας. Συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης στη μελέτη 4 [επέκτασης], οι ασθενείς που αρχικά θεραπεύτηκαν με LEMTRADA στις μελέτες 1 και 2, αντίστοιχα, είχαν επαιοποιημένο αριθμό υποτροπών 0,17 και 0,23, επιβεβαιωμένη επίδειξη της αναπηρίας 22,3 % και 29,7 %, ενώ επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπηρίας επιτεύχθηκε σε 32,7% και 42,5 % Σε κάθε ένα χρόνο από τη μελέτη 4, οι ασθενείς και από τις δύο μελέτες συνέχισαν να δεικνύουν ένα μικρότερο κίνδυνο σχηματισμού νέων T2 [27,4% έως 33,2%] ή εντοκινμένων με γαδολίνιο βλαβών (9,4% έως 13,5 %) και το διάμεσο επαιοποιημένο ποσοστό αλλαγών στο κλάσμα εγκεφαλικού παρεγχύματος κυμαινόνταν από 0,19 % σε -0,09 %. Ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν μία ή δύο επιπλέον συνεδρίες με LEMTRADA, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στο ποσοστό υποτροπών, την MRI ενεργότητα και το μέσο βαθμό αναπηρίας κατά την επανάληψη της θεραπείας (συνεδρίες 3 και 4) όταν συγκρίθηκαν με την εκ-

Βασή το προηγούμενο έτος. Γι αυτούς τους ασθενείς, το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών μειώθηκε από 0,79 το προηγούμενο έτος από τη συνεδρία 3 σε 0,18 το επόμενο έτος και η μέση βαθμολογία στην EDSS από 2,89 σε 2,69. Το ποσοστό των ασθενών με νέες ή αυξανόμενες T2 βλάβες μειώθηκε από 50,8% το έτος πριν από τη συνεδρία 3 σε 35,9% ένα έτος αργότερα και οι ενισχυμένες με γαδολίνιο βλάβες από 32,2% σε 11,9%. Παρόμοιες θετικές αλλαγές στο ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών, τη μέση βαθμολογία στην EDSS και τις νέες ή αυξανόμενες T2 και ενισχυμένες με γαδολίνιο βλάβες παρατηρήθηκαν μετά από τη συνεδρία 4, όταν συγκρίθηκαν με το αμέσως προηγούμενο έτος. Αυτές οι θετικές αλλαγές διατηρήθηκαν στη συνέχεια, αλλά δε μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα [πκ 3 και 4 έτη μετά από τις επιπλέον συνεδρίες] γιατί πολλοί ασθενείς συμπλήρωσαν τη μελέτη πριν να φτάσουν σε αυτά τα χρονικά σημεία. Τα ωφέλη και οι κίνδυνοι από τη χορήγηση 5 ή περισσότερων συνεδριών δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως. **Ανοσογονικότητα:** Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν το ποσοστό των ασθενών των οποίων τα αποτελέσματα εξετάστηκαν θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης, με μια ενζυμική δοκιμή ανοσοπροσρόφησης (ELISA) και επιβεβαιώθηκαν με μια δοκιμή ανταγωνιστικής δέσμησης. Τα θετικά δείγματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για ενδείξεις αναστολής in vitro με χρήση μιας μεθόδου κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ έδωσαν δείγματα ορού στον 1, στους 3 και στους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, για να προσδιοριστούν τα αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης. Το 85% περίπου των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA ήταν θετικοί για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της μελέτης και το >90% αυτών των ασθενών ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα που αντέδρασαν τη δέσμευση του LEMTRADA in vitro. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης, το έκαναν μέχρι τους 15 μήνες μετά την αρχική έκθεση. Στη διάρκεια 2 συνεδριών δεν υπήρξε συσχέτιση της παρουσίας αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης ή ανασταλτικών αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης με μείωση στην αποτελεσματικότητα, μεταβολή στη φαρμακοδυναμική ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης που παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς συσχετίστηκαν με μη πλήρη εξέλιξη των λεμφοκυττάρων μετά την τρίτη ή την τέταρτη συνεδρία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σαφής επίδραση των αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης στο προφίλ κλινικής αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας του LEMTRADA. Η επίπτωση των αντισωμάτων εξαρτάται σημαντικά από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ανάλυσης. Επιπλέον, η παρατηρούμενη επίπτωση θετικών αποτελεσμάτων για τα αντισώματα [συμπεριλαμβανομένων και των ανασταλτικών αντισωμάτων] σε κάποια μέθοδο ανάλυσης ενδέχεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η μεθοδολογία της ανάλυσης, ο χειρισμός των δειγμάτων, ο χρόνος δειγματοληψίας, οι συγχρονισμένες φαρμακευτικές αγωγίες και η υποκείμενη νόσος. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων κατά του LEMTRADA με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε παιδιά από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην RRMS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA αξιολογήθηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες ενέσεις είτε 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα σε 5 διαδοχικές ημέρες, ακολουθούμενες από 3 διαδοχικές ημέρες στους 12 μήνες μετά την αρχική συνεδρία. Οι συγκεντρώσεις στον ορό αυξάνονται με κάθε επόμενη χορήγηση μιας συνεδρίας, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Η χορήγηση 12 mg/ημέρα επέδωσε μέση Cmax 3014 ng/ml την Ημέρα 5 της πρώτης συνεδρίας και 2276 ng/ml την Ημέρα 3 της δεύτερης συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής α ήταν περίπου 4-5 ημέρες και ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των συνεδριών, καταλήγοντας σε χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Η αλεμτουζουμάμπη είναι πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη οδός μεταβολισμού είναι η αποικοδόμηση σε μικρά πεπτιδία και μεμονωμένα αμινοξέα από ευρέως διεσπομένα πρωτεολυτικά ένζυμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλασσικές μελέτες βιομετασχηματισμού. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της φυλής και του φύλου στη φαρμακοκινητική του LEMTRADA. Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** **Καρδιογενέση και μεταλλαξιογένεση:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση του καρδιογόνου ή μεταλλαξιογόνου δυναμικού της αλεμτουζουμάμπης. **Γονιότητα και αναπαραγωγή:** Η αγωγή με ενδοφλέβια αλεμτουζουμάμπη σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενες επί 5 διαδοχικές ημέρες [AUC 7,1 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση] δεν είχε καμία επίδραση στη γονιότητα και στην αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών διαγονιδιακών ποντικών με ανθρώπινο CD52. Ο αριθμός των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων ήταν σημαντικά μειωμένος (<10%) σε σχέση με τους μάρτυρες και το ποσοστό ανώμαλων σπερματοζωαρίων [με απόσπαση ή απουσία κεφαλής] ήταν σημαντικά αυξημένο (μέχρι 3%). Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν επηρέασαν τη γονιότητα και συνεπώς δεν θεωρήθηκαν δυσμενείς. Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλεμτουζουμάμπη μέχρι 10 mg/kg/ημέρα [AUC 4,7 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση] επί 5 διαδοχικές ημέρες πριν τη συνύπαρξη με αρσενικούς ποντικούς αγρίου τύπου, ο μέσος αριθμός ωχρών σωματιών και των σημείων εμφύτευσης ανά ποντικό ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με τους μάρτυρες που έλαβαν φορέα, οι κυοφορούντες ποντικοί που έλαβαν 10 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μειωμένη αύξηση βάρους κατά την κύηση. Μια μελέτη αναπαραγωγικής τοξικότητας σε κυοφορούντες ποντικούς που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλεμτουζουμάμπης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα [AUC 2,4 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα] επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την κύηση είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση στον αριθμό των μπερρών των οποίων όλα τα έμβρυα νεκρώθηκαν ή απορροφήθηκαν, με παράλληλη μείωση στον αριθμό των μπερρών με βιώσιμα έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσπλασία ή παραλλαγή των εξωτερικών μορφών, των μαλακών μορφών ή του σκελετού σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα. Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και πιθανή φαρμακολογική δράση της αλεμτουζουμάμπης παρατηρήθηκαν σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Σε μελέτες σε ποντικούς παρατηρήθηκαν μεταβολές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε νεογνά που εκτέθηκαν στην αλεμτουζουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης, σε δόσεις 3 mg/kg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες [AUC ίση με 0,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα].

Η γνωστική, η σωματική και η σεξουαλική ανάπτυξη των νεογνών που εκτέθηκαν κατά τη γαλουχία σε δόσεις αλεμτουζουμάμπης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Δινάτριο φωσφορικό, διυδρικό [E339]. Αιθυλενοδιαμινοτετραεσικό δινάτριο άλας, διυδρικό. Κάλιο χλωριούχο [E508]. Κάλιο φωσφορικό δισώδιο [E340]. Πολυσορβικό 80 [E433]. Νάτριο χλωριούχο. Ύδαρ για ενέσιμα. **6.2 Δυσμπακτήριες:** Ελλείψει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. **6.3 Διάρκεια ζωής:** [Πυκνό διάλυμα, 3 χρόνια. Αραιωμένο διάλυμα, Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°C – 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται από το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C – 8°C, υπό προστασία από το φως. **6.4 Διαιτητικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Πυκνό διάλυμα: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Το LEMTRADA διατίθεται σε διαγυγές υάλινο φιαλίδιο των 2 ml, με πόμω ελασκόρσης από ελαστικό βουτυλίου και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πόμω (flip-off). Μέγιστες συσκευασίες: κομμάτι με 1 φιαλίδιο. **6.6 Διαιτητικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσιασμένα σωματιδιακά υλικά ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση. Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρροφήστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σύριγγα, εφαρμόζοντας άσπρη τεχνική. Ενχύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διαλύματος γλυκόλης (5%) για έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλους διαλύτες. Ο σάκος θα πρέπει κατόπιν να ανατραπεί μαλακά για να αναμειχθεί το διάλυμα. Το LEMTRADA δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και συνεπώς απαιτείται προσοχή για να διασφαλιστεί η ασφάλεια του παρασκευασμένου διαλύματος. Συνιστάται το αραιωμένο προϊόν να χορηγείται αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε ακροπομπού φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Ηνωμένο Βασίλειο **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/13/869/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 08/12/2017. Λεπτομέρεια πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Νοσοκομειακή τιμή: 6240,14 €

Λιανική τιμή: 7503,89 €

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Εφαρμογή ενδείξεων Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (αναφέρεται στην παράγραφο 5.1 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους στους οποίους έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου. **Δοσολογία** Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρότητας και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα. Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίαση 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** Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε 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 δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). **Παιδιατρική πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.5, 8.1 και 5.2 της Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης. **Τρόπος χορήγησης** Για χρήση από του στόματος. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διασπάζεται, να απομακρίζεται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροδισκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις** Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδεικνύεται κλινικά. Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων (≥ 3 ULN) και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης (≥ 2 ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με Tecfidera. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανσφεράσων στον ορό (π.χ. ALT, AST) και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπως ενδεικνύεται κλινικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή παρατεταμένη ημωπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera. Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Tecfidera σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ που επιμένουν για περισσότερους από 6 μήνες. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επανεξεταστεί κατόπιν αύξησης με τον ασθενή στο πλαίσιο των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Οι κλινικοί παράγοντες, η αξιολόγηση τυχόν εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο αυτής της επανεξέτασης. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρά την παραμονή του αριθμού των λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$, συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση (βλ. επίσης την υποενότητα που αφορά την PML). Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση. Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $<0,8 \times 10^9/l$ για περισσότερο από έξι μήνες. **Μαγνητική τομογραφία** Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσος μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς. **Προϊούσα πολυσυστημική λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)** Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις PML με το Tecfidera και άλλα προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης ημωπενίας. Η PML είναι μια εκφυλιστική βλάβη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδοθεί βασιτοφάγιο ή να προκληθεί σοβαρά αναπνοή. Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία βλάβης από τον ιό JCV. Εάν πραγματοποιηθεί εξέταση για τον ιό JCV, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της ημωπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά του JCV δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρούσα φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης βλάβης από τον ιό JCV. Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, αναζητήστε τη θεραπεία με Tecfidera και πραγματοποιήστε κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδέξιοτητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσαρμοστικό 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 θεραπευτικές τροποποιήσεις της νόσου σε Tecfidera. Η συνεισφορά προηγούμενων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών 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 ήπιων σεξουαλικών ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προοδευτική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανεμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω). Η χορήγηση Tecfidera μπορεί γενικά να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλιταμρίνης. **Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). **Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού** Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. **Ερυθρίαση** Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπια ή μέτρια σοβαρότητας. Δεδομένα από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσοβαρή από προσταγλαίνες. Ένας βροχίτις κνήκας θεραπείας με 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επωφελής σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ερυθρίαση (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η σοβαρότητα της ερυθρίασης για τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης δόσης. Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαίσθησης ή αναφυλοειδείς αντιδράσεις. Αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν απειλητικά για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συσταγοφάρωντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8). **Αναφυλοειδείς αντιδράσεις** Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλοειδούς αντιδράσεων μετά τη χορήγηση του Tecfidera μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, υποχία, υπόταση, αγγειοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός επαγωγής της αναφυλαξίας από τον φουμαρικό διμεθυλεστερά δεν είναι γνωστός. Αντιδράσεις γενικής εμφάνισης μετά την πρώτη δόση, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διακόψουν το Tecfidera και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8). **Δομώσεις** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,8 \times 10^9/l$ ή $<0,5 \times 10^9/l$. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την αρχική αξιολόγηση στο ένα έτος, με επακόλουθη σταθεροποίηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκαν ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ σε $<1\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 9% των ασθενών είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $<0,8 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον έξι μήνες. 2% των ασθενών παρουσίασαν αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,5 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον έξι μήνες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η πλειονότητα των αριθμών των λεμφοκυττάρων παρέμεινε $<0,5 \times 10^9/l$ με τη συνέχιση της θεραπείας. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης ημωπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος εκφυλιστικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της προϊούσας πολυσυστημικής λευκοεγκεφα-

λησιθλαίας (PML) (ανατρέξτε στην υποπαράγραφο PML παραπάνω για περαιτέρω λεπτομέρειες). Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λήψια, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής χορήγησης θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στο γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(ων).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολίπαση σκληρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινική σχετική αύξηση των λοιμώξεων. Η συγχρόνιαση με ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολίπαση σκληρυνση, οι ασθενείς υπό αγωγή με Tecfidera 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), ανέπτυξαν μια συγχρόνια ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση ≥ 2 φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (ανομνηστικός εμβολιασμός) και σε ένα συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγοτρίδοκοκου ορομιάδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου πνευμονοκοκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο από το T-κύτταρο) ποίκιλε σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Θετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση ≥ 4 φορές στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα άτομα σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετάνου και τον πνευμονοκοκκικό πολυσακχαριτικό ορότυπο 3 υπέρ της ομάδας της μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώγων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστημικών). Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρα εκτενώς από εσωτερικές προτού φθάσει τα συστηματικά κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με γ-γλυκοκορτιζόνη ή από μελέτες δόσεως του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (Βασικοί μεταβολίτες του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεύσεις. Συνήδη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολίπαση σκληρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη θήτα-1α και οξική γλατιραμέρη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσοαδείται από προαγγαθίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμο) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, που χορηγήθηκαν για διάστημα 4 ημερών και για διάστημα 4 εβδομάδων, αντίστοιχα, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συγχρόνιαση με Tecfidera σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολίπαση Σκληρυνση. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παράγραφους 4.4 και 4.8). Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, ΜΣΑΦ ή λίθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πρωτεύσεις) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατανάλωση μέτρων ποσότητας ονινογνώματος δεν μετέβαλε την έκθεση στο Tecfidera και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μη αρωματικών, ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά διόλησης 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 συγχρόνιαση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νοργεστίμητη και εθινοβυστρεοδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προγεσθίνες, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή 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 έγκυους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση κατάλληλης αντισυλληπτικής (βλ. παράγραφο 4.5). Το Tecfidera θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνία/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 ασφαλείας** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπτωση $\geq 10\%$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμπτώματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμπτώματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση $> 1\%$) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (4%). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.468 ασθενείς και έχουν παρακολοθηθεί για χρονικές περιόδους έως και 4 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 3.588 ανθρώπινο-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 έλαβαν 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 ανθρώπινο-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 διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: - Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) - Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) - Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) - Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) - Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρυστώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ¹	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Λευκοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλαξία ¹	Μη γνωστές
	Δύσπνοια ¹	Μη γνωστές
	Υποξία ¹	Μη γνωστές
	Υπόταση ¹	Μη γνωστές
	Αγγειοοίδημα ¹	Μη γνωστές
	Διάσπαση καύσου	Συχνές
Διαταραχές του νεφρικού συστήματος	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
	Εξέψεις	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Διόρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές
		Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές
	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη ¹	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνισμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
Παρακίνητικες εξετάσεις	Λευκωματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές

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

Περιγραφή επιδεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων Ερυθρίωση Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίωσης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίωση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίωση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, κνησμό, ερυθρότητα, κνισμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίωσης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίωση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίωση, η πλειονότητα παρουσίασε συμπτώματα ερυθρίωσης που ήταν ήπιος ή μέτριος σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν λόγω ερυθρίωσης. Σοβαρή ερυθρίωση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνισμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5). Γαστρεντερικές Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [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 ήπιος ή μέτριος σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera δέχονταν λόγω των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2). Ηπατική λειτουργία Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών. Η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχε ηπατικές τρανσαμινασές <3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση των ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν <1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥3 φορές από το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. 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 μεγαλύτερες ήταν παρόμοιο σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (43%) και σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (40%). Κατά κανόνα, οι εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνουρίας δεν είχαν περαιτέρω αύξηση. Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής 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 (≥1+). Αιματολογικές Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (>98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,5 x 10⁹/l σε <1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων <0,2 x 10⁹/l σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των λοιμώξεων (58% έναντι 60%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή Tecfidera. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων <0,8 x 10⁹/l ή <0,5 x 10⁹/l. Παρουσιάστηκε PML σε κατάσταση μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφopenίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των πωσινοβιρίων 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 παραθορμίνης (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. Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφάλεια του Tecfidera σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμός ασφαλείας, n=22), το προφίλ ασφαλείας φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς. Αναφορά πιθανοφαινομένου ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανοφαινομένων 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 οποιοσδήποτε πιθανοφαινομένη ανεπιθύμητη ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: ΕΛΠΙΔΑ: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκιδάς, 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 συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά. 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Ηνωμένο Βασίλειο 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003, 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 02/2018 Λεπτομέρεις πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> ΤΙΜΗ Ενδεικτική (N.T.): TECFIDERA GR.CAP 120MG/CAP BTx14: 112,00€, TECFIDERA GR.CAP 240MG/CAP BTx56: 800,10€ ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

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

12^ο



ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ



10-13 ΜΑΪΟΥ 2018 • RODOS PALACE CONVENTION CENTER

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

ONE TO ONE A.E.



Τηλ.: 210 7254383-385-386

Fax: 210 7254384

E-mail: info@one2onesa.com

Site: www.onetoone-congress.gr

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



ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ



ΑΥΤΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΔΙΚΟ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΥΟΝ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ

Τα οφέλη του Lemtrada αναγνωρίζονται
στις στιγμές που αξίζουν



GZGR-LEMT18.02.0013

*Ένδειξη:

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

RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis

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

Η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνεται στις παρακάτω σελίδες.

SANOFI GENZYME 

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

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{IV}

TECFIDERA

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΤΗΣ ΑΞΙΖΕΙ



 **Tecfidera**
(φουμαρικός διμεθυλεστέρας)

**ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΥΡΙΟ
ΣΗΜΕΡΑ**

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

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

 **Biogen**

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

 **GENESIS**
pharma